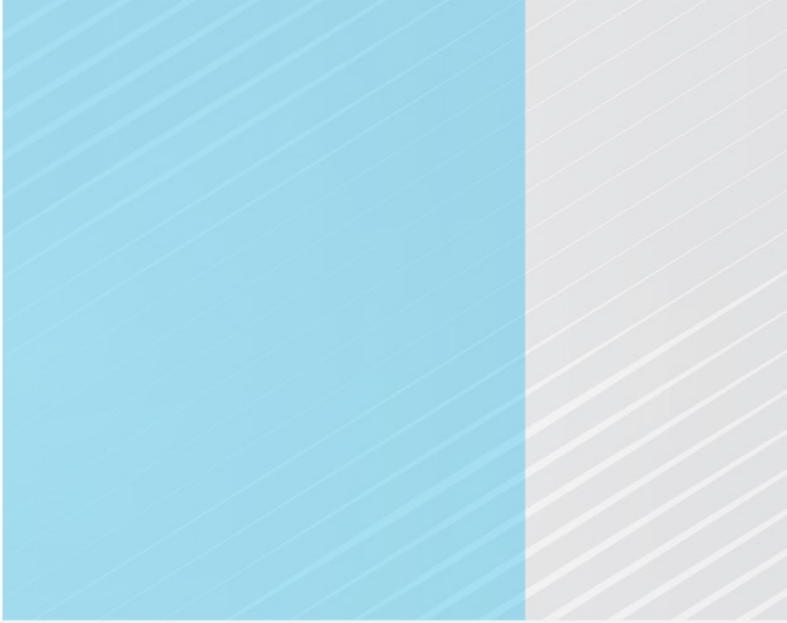


Kétamine parentérale pour la dépression
réfractaire aux traitements chez l'adulte :
pertinence clinique, enjeux et
encadrement

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Kétamine parentérale pour la dépression réfractaire aux traitements chez l'adulte : pertinence clinique, enjeux et encadrement

Rédaction

Catherine Awad
Joël Brabant
Benoit Laffont

Collaboration

Roxane Assaf
Marilyn Fortin
Marilyne Joyal
Julie Rivard
Éric Shink
Hudson Silva

Coordination scientifique

Mélanie Tardif

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif formé de membres du Comité délibératif permanent (CDP) Mode d'intervention en santé, du CDP- Services sociaux et santé mentale et du CDP-Remboursement et accès de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 31 octobre 2024.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteurs principaux

Catherine Awad, B. Pharm., M. Sc.
Joël Brabant, M. Sc.
Benoît Laffont, Ph. D.

Collaboratrices et collaborateurs internes

Roxane Assaf, Ph. D.
Marilyn Fortin, Ph. D.
Marilyne Joyal, Ph. D.
Julie Rivard, Pharm. D., M. Sc.
Éric Shink, Ph. D.
Hudson Silva, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice adjointe

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Bureau – Méthodologies et éthique

Karine Sénécal, LL.B., LL.M.
Monica Wagner, Ph. D.

Soutien administratif

Laura Guiol
Lolita Haddad

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025
ISBN 978-2-555-00924-0 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Kétamine parentérale pour la dépression réfractaire aux traitements chez l'adulte : pertinence clinique, enjeux et encadrement. Avis rédigé par Catherine Awad, Benoît Laffont et Joël Brabant. Québec, Qc : INESSS; 2025. 198 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité consultatif sont :

M. Vincent Dagenais-Beaulé, pharmacien d'établissement, Hôpital général juif, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

D^r Jean-François de la Sablonnière, psychiatre, CISSS du Bas-Saint-Laurent

D^r Charles-Yoland Desfossés, psychiatre, Institut universitaire de santé mentale de Québec

D^r Guillaume Dumont, psychiatre, CISSS de la Côte-Nord, Sept-Îles

D^r Mathieu Fradet, psychiatre, CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

D^r Kyle Greenway, psychiatre, Hôpital général juif, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

D^r Alexandre Larocque, spécialiste en médecine d'urgence, toxicologue – Centre antipoison du Québec, médecin-conseil (toxicologie) - Direction régionale de santé publique de Montréal

D^r Paul Lespérance, psychiatre, Centre hospitalier universitaire de Montréal

M^{me} Pascale Noiseux, pharmacienne d'établissement, Hôpital du Centre-de-la-Mauricie, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

M. Denis Ouellet, infirmier, Institut universitaire de santé mentale de Québec

Comité de suivi

Pour ce rapport, les membres du comité de suivi sont :

M^{me} Annie Beaudin, directrice clinique et représentante de l'Organisme Relief

D^{re} Virginie Doré-Gauthier, psychiatre, représentante de l'Association des médecins psychiatres du Québec

M. Pierre Duranleau-Gagnon, pharmacien d'établissement, représentant de l'Ordre des pharmaciens du Québec

D^{re} Édith Grégoire, médecin-conseil et représentante du Collège des médecins du Québec

M^{me} Carol-Anne Langlois, infirmière, conseillère à la qualité de la pratique et représentante de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

M. Jean-François Mary, directeur général et représentant de l'Association canadienne pour la santé mentale – division du Québec

D^{re} Véronique Parent, psychologue, conseillère à la qualité et au développement de la pratique et représentante de l'Ordre des psychologues du Québec

D^r Gaëtan Roussy, psychologue, président et représentant de l'Association des psychologues du Québec

D^{re} Karine Talbot, médecin de famille, Directrice adjointe de la Formation professionnelle et représentante de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

Lectrice et lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r Pierre Blier, psychiatre, Institut de recherche en santé mentale du Royal affilié à l'Université d'Ottawa

M^{me} Violaine Masson, pharmacienne d'établissement, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

D^r Stéphane Richard-Devantoy, psychiatre, CISSS des Laurentides

Comité délibératif

Comité délibératif permanent - Modes d'intervention en santé

M^{me} Ghislaine Cleret de Langavant, experte-conseil éthique et gouvernance

M. Benoit Cossette, professeur adjoint, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne d'établissement, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M. Daniel La Roche, gestionnaire en santé et services sociaux, CHU de Québec – Université Laval

M. Thomas Poder, professeur sous octroi agrégé, Département de gestion, évaluation et politique de santé de l'École de santé publique de l'Université de Montréal. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal

Comité délibératif permanent - Remboursement et accès

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, faculté de médecine

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

Comité délibératif permanent - Services sociaux et santé mentale

D^{re} Evangelia-Lila Amirali, psychiatre de l'enfant et de l'adolescent, chef du Département de psychiatrie CHU Sainte-Justine, professeure agrégée, Université de Montréal, professeure associée, Université McGill

M^{me} Lorraine Chartier, citoyenne

D^r Pascale Cholette, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M. Serge Dumont, professeur émérite - École de travail social et de criminologie, Université Laval

M. Michel Perreault, psychologue-chercheur, Institut Douglas, professeur agrégé, Département de psychiatrie, Université McGill

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

D^{re} Nancy Bédard, psychiatre, Hôpital de Granby, CIUSSS de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

D^{re} Aline Boulanger, anesthésiologiste, Centre hospitalier universitaire de Montréal

D^r Simon Patr, psychiatre, Institut universitaire de santé mentale de Québec

D^{re} Julie Pinard, psychiatre, Hôpital de Granby, CIUSSS de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

D^r Daniel Zigman, psychiatre, Allan Memorial Institute, Centre universitaire de santé McGill

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. Les membres du comité consultatif, du comité de suivi et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

Pierre Blier – Participation aux travaux d'un comité consultatif ou comité-conseil pour recommandations scientifiques pour Otsuka (RexultiMD), Idorsia (QuviviqMD), Eisai (DayvigoMD); paiement de dépenses de voyage associées à des rencontres scientifiques pour *investigator meeting* pour Janssen (en lien avec l'eskétamine en Arabie saoudite pour l'élaboration de leurs lignes directrices en dépression) et Otsuka (en lien avec l'ulotaront); titulaire d'une chaire de recherche sur les troubles dépressifs à l'Université d'Ottawa; plusieurs publications sur la kétamine ainsi qu'un article dans le *Ottawa Citizen*.

Vincent Dagenais-Beaulé – Président du regroupement des pharmaciens experts en psychiatrie de l'Association des pharmaciens en établissement de santé du Québec (APES), participation à des projets de recherche comme investigateur ou comme collaborateur, comité-conseil pour Otsuka-Lundbeck et AbbVie, présentation de conférences pour Otsuka-Lundbeck, AbbVie et Janssen.

Jean-François de la Sablonnière – Travail de conférencier pour diverses compagnies pharmaceutiques de 2018 à 2023, soit Acerus Pharma, Allergan, AMPQ/AEAPNB/CPA/FMOQ, BMS, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Esai, HLS, Idorsia, Jazz Pharmaceutical, Lundbeck Canada, Otsuka, Pfizer, Shier, Sunovion, Taleta. Participation à des comités aviseurs pour Abbvie, Sunovion, Jazz Pharmaceutical, Idorsia. Rôle de chercheur au site d'étude CISSS-BSL CHRGP pour l'étude ReLiAM subventionnée par Lundbeck Canada de 2015 à 2018. Animateur de la chronique santé mentale à la Société Radio-Canada à l'émission *L'Heure de l'Est* avec Richard Daigle puis Xavier Lacroix, de 2017 à 2019, puis à l'émission *Même fréquence* avec Maude Rivard de 2019 à 2024.

Charles-Yoland Desfossés – *Fellowship* réalisé avec le Dr Pierre Blier (2019-2020) portant sur une étude comparant les ECT à la kétamine intraveineuse. Une partie de la rémunération du *fellowship* provenait de Janssen (fonds administrés via fonds de recherche du Dr Blier), soit une bourse de 25 000 \$, même si le projet ne portait pas sur le Spravato^{MD}. Aucun lien avec Janssen depuis 2020. Présentation portant sur la kétamine IV faite à un congrès de l'AMPQ. Cours donné aux résidents en psychiatrie sur la kétamine IV, annuellement depuis 2020. Honoraires facturés à la RAMQ. Participation à un projet de recherche « CANBIND-13 » dont l'investigateur principal est le Dr Pierre Blier, lors de son *fellowship* en 2019-2020. Le *fellowship* était 50 % recherche, 50 % clinique. Publication d'un article de revue sur la kétamine « Les propriétés antidépressives de la kétamine » dans la revue *Médecine-Sciences* en 2021. Travaux pour mise sur pied du service de kétamine IV à l'IUSMQ et responsabilité clinique comme psychiatre qui administre la kétamine à ce même établissement.

Mathieu Fradet – Participation en cours à un projet de recherche sur le traitement du trouble de stress post-traumatique (TSPT) chez les vétérans souffrant de TSPT sévère avec la thérapie assistée par la MDMA (étude est réalisée avec l'Université Stanford aux États-Unis. Aucune compensation financière reçue pour cette participation dans cette étude, mais *fellowship* financé par la Société des médecins de l'Université de Sherbrooke.

Kyle Greenway – Dirige ou a dirigé plusieurs projets de recherche liés à la kétamine pour traiter la dépression, financés par des subventions institutionnelles et provinciales. Les fonds ne lui profitent pas directement, mais sont plutôt utilisés pour les dépenses de recherche à l'Université McGill et/ou à l'Hôpital général juif et/ou pour des collaborateurs universitaires. A soutenu divers projets de recherche liés à la kétamine au Québec, au Canada et au niveau international. Activités de recherche en tant que chercheur clinicien junior à l'Université McGill et à l'Hôpital général juif qui dépendent des fonds publics et des dons de charité, sans accepter les fonds de l'industrie. Présentations sur des sujets liés à la kétamine lors de conférences locales, nationales et internationales et publication

de nombreux articles scientifiques sur le sujet. Communications à des médias provinciaux, nationaux et internationaux concernant ses expériences cliniques et de recherche liées à la kétamine.

Paul Lespérance – Membre du comité aviseur pour Spravato^{MD} en 2017-2018, détient une clinique de recherche qui offre de traitements à la kétamine depuis 2018-2019 et publication d'un article sur l'utilisation de la kétamine intranasale avec vidéo surveillance.

Violaine Masson – Membre du comité local qui a travaillé sur les documents du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal pour l'ordonnance individuelle préformatée de kétamine IV pour traiter la dépression, conférences aux pharmaciens et cours donnés à l'Université de Montréal sur le traitement de la dépression majeure où la kétamine IV est parfois mentionnée.

Pascale Noiseux – Membre depuis 2011 du regroupement des pharmaciens experts en psychiatrie de l'APES (sans rôle de gestion ni pouvoir décisionnel), participation depuis 2016 comme membre du comité de pharmacologie du CIUSSS de la Mauricie et du Centre-du-Québec : révision des données scientifiques, opinion.

Stéphane Richard-Devantoy – Durant les dix dernières années, fonds de recherche reçu pour la réalisation d'études cliniques, mais ne dépend pas d'un financement de recherche public ou privé.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	XIV
SIGLES ET ACRONYMES	XXVI
INTRODUCTION.....	1
1 CADRE D'ÉVALUATION, MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS....	5
1.1 Cadre d'évaluation.....	5
1.2 Méthodologie sommaire.....	6
1.2.1 Questions d'évaluation	6
1.2.2 Mobilisation des savoirs	8
1.2.3 Intégration des savoirs en soutien à la création de valeur :	9
1.3 Description des documents retenus	9
2 DÉPRESSION RÉFRACTAIRE AUX TRAITEMENTS.....	11
2.1 Trouble dépressif caractérisé.....	11
2.1.1 Prévalence au Canada.....	11
2.1.2 Physiopathologie du trouble dépressif caractérisé	12
2.1.3 Étiologie et comorbidités	12
2.1.4 Symptomatologie	13
2.1.5 Besoins de santé et approche thérapeutique.....	13
2.1.6 Complications et conséquences du trouble dépressif caractérisé.....	14
2.2 Dépression réfractaire aux traitements.....	15
2.2.1 Prévalence au Canada.....	16
2.2.2 Étiologie et comorbidités	17
2.2.3 Complications, pronostic et conséquences	17
2.2.4 Besoins de santé et approches thérapeutiques disponibles	18
2.2.5 Portrait de l'utilisation des interventions de neurostimulation au Québec.....	20
3 KÉTAMINE ET DÉPRESSION RÉFRACTAIRE AUX TRAITEMENTS.....	23
3.1 Propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la kétamine.....	24
3.2 Efficacité de la kétamine en contexte de dépression réfractaire aux traitements.....	26
3.2.1 Appréciation par les auteurs des guides de pratique clinique	26
3.2.2 État actuel des données scientifiques - Généralités	28
3.2.3 Efficacité de la kétamine parentérale comparativement à celle du placebo	32
3.2.4 Efficacité de la kétamine parentérale comparativement au midazolam.....	43
3.2.5 Efficacité de la kétamine parentérale comparativement au fentanyl	51
3.2.6 Efficacité de la kétamine parentérale comparativement à l'électroconvulsivothérapie	53
3.2.7 Efficacité de la kétamine parentérale comparativement à la SMTr	56

3.2.8	Appréciation des données sur l'efficacité par les parties prenantes consultées	56
3.2.9	Perspective des usagers en lien avec l'efficacité de la kétamine	58
3.3	Innocuité.....	61
3.3.1	Effets indésirables de la kétamine en contexte de DRT	61
3.3.2	Effets de la kétamine sur la cognition	62
3.3.3	Effets indésirables de la kétamine à long terme	63
3.3.4	Effets indésirables de la kétamine en contexte de soins anesthésiques	63
3.3.5	Effets indésirables de la kétamine en contexte de douleur chronique.....	64
3.3.6	Effets indésirables observés chez des consommateurs de kétamine	64
3.3.7	Appréciation de l'innocuité par les parties prenantes consultées.....	65
3.3.8	Perspective des usagers en lien avec l'innocuité	66
3.4	Précautions à l'usage de la kétamine.....	66
3.4.1	Contre-indications et précautions à l'usage de la kétamine en cas de DRT.....	66
3.4.2	Risque de mésusages.....	71
3.4.3	Interactions médicamenteuses	71
3.5	Particularités liées à l'évaluation pour une utilisation judicieuse, une administration et une cessation sécuritaire de la kétamine	74
3.5.1	Admissibilité.....	74
3.5.2	Prise de décision éclairée et consentement.....	76
3.5.3	Considérations cliniques en amont de l'administration	77
3.5.4	Considérations cliniques lors de l'administration	78
3.5.5	Considérations cliniques post-traitement et lors de la cessation de la thérapie.....	79
3.6	Modèles de traitement à la kétamine.....	82
3.6.1	Modèle biomédical de traitement	82
3.6.2	Modèle psychédélique de traitement	86
3.6.3	Portrait des modèles employés au Québec.....	87
3.7	Place de la kétamine dans l'arsenal thérapeutique de la dépression réfractaire aux traitements	89
4	CONSIDÉRATIONS ORGANISATIONNELLES.....	93
4.1	Accès aux services en psychiatrie.....	93
4.1.1	Des modalités virtuelles en soutien à l'offre de service en psychiatrie.....	95
4.2	Accès à la psychothérapie et à des interventions de soutien – une condition de succès du traitement	96
4.3	Mesure d'encadrement d'un médicament hors indication et d'une drogue contrôlée	97
4.4	Conditions pour prescrire la kétamine de façon judicieuse sans compromettre la sécurité de l'utilisateur et celle du personnel.....	100
4.5	Capacité organisationnelle d'offrir la kétamine	103
4.6	Obstacles et facilitateurs de l'administration de kétamine en milieu clinique	109
4.7	Autres enjeux à considérer	111

5	CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES	112
5.1	Données clinico-administratives.....	112
5.2	Efficience de la kétamine en cas de dépression réfractaire aux traitements.....	114
5.3	Analyse d'impact budgétaire	115
5.4	Limites des analyses économiques.....	117
5.5	Autres enjeux économiques et environnementaux	119
6	CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES.....	121
	FORCES ET LIMITES	122
	DÉLIBÉRATION DU COMITÉ DÉLIBÉRATIF	124
	RECOMMANDATIONS	127
	CONCLUSION	133
	MISE À JOUR	134
	RÉFÉRENCES.....	135
	ANNEXE I	149
	Méthodologie détaillée.....	149
	ANNEXE II	174
	Neuromodulation	174
	ANNEXE III	177
	Études en cours	177
	ANNEXE IV.....	181
	Grille délibérative multidimensionnelle soumise au comité délibératif	181

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation par dimension	7
Tableau 2	Effet de la kétamine IV à dose unique comparativement à un placebo sur la sévérité de la dépression	34
Tableau 3	Effet de la kétamine à dose unique comparativement à un placebo sur la réponse au traitement	36
Tableau 4	Effet de la kétamine à dose unique comparativement au midazolam sur la sévérité de la dépression	44
Tableau 5	Effet de la kétamine IV à dose unique comparativement au midazolam IV sur la réponse au traitement	46
Tableau 6	Portrait de l'administration de kétamine présenté sous forme de bénéficiaire adulte distinct par région de 2014 à 2023 par tranche de 100 000 adultes	113
Tableau 7	Portrait de l'administration de kétamine et le recours à l'électroconvulsivothérapie présenté sous forme de bénéficiaires adultes distincts par région et normalisé par 100 000 adultes pour l'année financière 2023-2024	114
Tableau 8	Principaux intrants utilisés pour l'analyse d'impact budgétaire	116
Tableau 9	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire brute	117
Tableau I-1	Questions d'évaluation, aspects clés, principes et enjeux éthiques ciblés par dimension en soutien au jugement de valeur	149
Tableau I-2	Sources d'information pour chacune des questions d'évaluation et aspects considérés par dimension	153
Tableau I-3	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations - revue rapide - pertinence clinique, modalités d'usage et d'administration de la kétamine en DRT (dimension clinique)	157
Tableau I-4	Critères d'inclusion et d'exclusion des études primaires et revues systématiques – revue rapide d'efficacité et d'innocuité de la kétamine (dimension clinique)	158
Tableau I-5	Critères d'inclusion et d'exclusion - revue rapide sur les modèles de soins (dimension clinique et organisationnelle)	159
Tableau I-6	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents - revue rapide sur l'efficience (dimension économique)	160
Tableau I-7	Codes de procédure pour l'extraction des données clinico-administratives	167
Tableau I-8	Formulation des recommandations	171

RÉSUMÉ

Introduction

La dépression difficile à traiter, mieux connue sous l'appellation « dépression réfractaire aux traitements » est une condition multifactorielle qui a des impacts fonctionnels significatifs sur la vie quotidienne des personnes qui en souffrent. Depuis quelques années, la kétamine est offerte à certaines personnes souffrant de cette condition en complément aux traitements usuels, bien que cet usage soit hors indication. En raison d'une augmentation du nombre des demandes aux comités de pharmacologie des établissements, le Directeur national des services en santé mentale et en psychiatrie légale et la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ont confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence de l'usage de la kétamine parentérale dans ce contexte et, le cas échéant, de formuler des recommandations pour en baliser l'usage au Québec. Ces travaux de pertinence clinique s'inscrivent en cohérence avec le plan d'action interministériel en santé mentale 2022-2026 - *S'unir pour un mieux-être collectif*.

Méthodologie

Pour ces travaux, les questions d'évaluation ont été formulées pour répondre aux objectifs du mandat, et ce, de manière à couvrir les dimensions populationnelle, clinique, organisationnelle et économique découlant de [l'Énoncé de principes et des fondements éthiques](#) de l'INESSS. À celles-ci s'ajoutent les considérations socioculturelles, environnementales et éthiques complémentaires à l'appréciation globale de la valeur. En collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire), une recherche systématique de la littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données MEDLINE, Embase, PsycInfo, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, NHS Economic Evaluation Database) et CINAHL Complete. Une recherche manuelle de la littérature grise a également été réalisée. Les références des publications retenues ont aussi été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents. Deux banques de données clinico-administratives ont été examinées, soit celle du fichier d'inscription des personnes assurées et celle des services médicaux des médecins rémunérés à l'acte qui ont servi à brosser un portrait du volume de la facturation à l'acte de la kétamine, de l'électroconvulsivothérapie et de la stimulation magnétique transcrânienne répétée en psychiatrie au cours des dix dernières années. Pour les revues rapides, la sélection des documents repérés a été effectuée par un professionnel, alors que la sélection à partir des textes intégraux a été réalisée par deux professionnels, de façon indépendante. L'évaluation de la qualité méthodologique ou de la crédibilité scientifique a été menée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. L'appréciation des risques de biais et des niveaux de preuve scientifique sur différents paramètres d'efficacité des essais cliniques à répartition aléatoire a été faite à l'aide des outils ROB2 et GRADE, respectivement. L'extraction, l'analyse et la

synthèse de l'information colligée pour répondre à certains aspects des dimensions clinique, socioculturelle et économique ont été réalisées par un professionnel, puis validées par un second. Une analyse d'impact budgétaire brute a également été faite à partir des données collectées et des consultations.

La perspective des parties prenantes a été recueillie par le biais d'un comité consultatif formé de professionnels de la santé de différentes spécialités et expertises en santé mentale et en toxicologie. La perspective des représentants des différents regroupements professionnels (ordres, associations et fédérations), de regroupements et organisations d'usagers portant la voix et les droits des usagers aux prises avec des troubles de santé mentale ainsi que celle des décideurs et d'autres parties prenantes intéressées au projet (p. ex. représentant des chefs de département de pharmacie) a été recueillie via un comité de suivi. La perspective des usagers a été colligée à travers la littérature et les représentants des associations ou groupes représentant les usagers aux prises avec des troubles de santé mentale siégeant au comité de suivi. La délibération sur les recommandations, basée sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve au regard des cinq dimensions pertinentes aux travaux, a été réalisée avec les membres du Comité délibératif formé de membres des comités délibératifs permanents de l'INESSS – Mode d'intervention en santé, services sociaux et santé mentale et Remboursement et accès. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées auprès de lecteurs externes spécialistes ou concernés par le domaine d'intérêt.

Résultats

La dépression réfractaire aux traitements : une condition de santé aux conséquences importantes

- Au Canada, environ 21,7 % des personnes présentant un trouble dépressif caractérisé sont résistantes aux traitements, avec une prévalence de 13 % au Québec. Sur une période de 12 mois, les troubles dépressifs caractérisés touchent 7,6 % des Canadiens, et 7,9 % des Québécois âgés de 18 à 64 ans.
- La dépression réfractaire aux traitements est généralement définie comme l'absence de réponse à au moins deux antidépresseurs pris à dose thérapeutique durant une période adéquate. Cette définition est toutefois critiquée, notamment parce qu'elle ne considère ni la psychothérapie ni la neurostimulation (p. ex. électroconvulsivothérapie, stimulation magnétique transcrânienne répétée), et encore moins les déterminants sociaux et le contexte de vie. En pratique, les personnes prises en charge par les psychiatres pour des interventions de 2^e ligne ont souvent un épisode dépressif qui s'échelonne sur de nombreuses années et ont eu parfois jusqu'à une dizaine d'échecs thérapeutiques.

- Les personnes aux prises avec cette condition sont réparties partout dans la province, et pas seulement dans les grands centres urbains où sont offerts des traitements de 2^e et 3^e intention comme la neuromodulation.
- Les facteurs pronostiques associés à cette condition incluent la sévérité du trouble dépressif caractérisé lors du diagnostic, le nombre d'échecs thérapeutiques et la présence de comorbidités en santé mentale ou physique. La dépression réfractaire aux traitements traditionnels entraîne une diminution de la qualité de vie, une augmentation des idées suicidaires ainsi que des conséquences économiques et sociales significatives.

Une option thérapeutique supplémentaire pour des personnes en situation de grande vulnérabilité

- La physiopathologie du trouble dépressif caractérisé est multifactorielle, et elle comprend des facteurs héréditaires et psychosociaux ainsi que des altérations neuroendocrines.
- Les options thérapeutiques incluent des interventions non pharmacologiques (dont les autosoins) et pharmacologiques.
- Il est généralement reconnu que, pour un trouble dépressif caractérisé, les chances de réponse à un traitement diminuent avec chaque échec thérapeutique.
- La kétamine est un médicament qui offre un mécanisme d'action complémentaire à celui des antidépresseurs traditionnels en inhibant principalement les récepteurs du N-méthyl-D-aspartate. Son usage pour traiter la dépression réfractaire aux traitements n'est homologué ni par Santé Canada ni par aucune autre agence réglementaire.
- Selon les lignes directrices et les cliniciens consultés, la kétamine est considérée comme une option de deuxième intention pour certains cas de dépression difficiles à traiter, après l'échec des antidépresseurs et de la psychothérapie si celle-ci a pu être instaurée. Son positionnement exact dans l'arsenal thérapeutique reste à préciser selon l'évolution des connaissances. La décision d'y recourir repose sur un ensemble de paramètres qui comprennent des composantes cliniques, des considérations d'accessibilité ou les préférences de la personne.
- Au Québec, pour la dépression réfractaire aux traitements, la kétamine demeure un traitement d'exception selon la *Loi sur la gouvernance du système de santé et de services sociaux* (LGSSSS) en vigueur depuis le 1^{er} décembre 2024.

Un équilibre risque-bénéfice favorable à la kétamine parentérale, bien que des incertitudes persistent

- Quelle que soit la durée du traitement (dose unique ou phase de traitement aigu avec des doses multiples durant deux à quatre semaines), la kétamine parentérale semble efficace à court terme, particulièrement pour réduire la

sévérité des symptômes de dépression (Niveau de preuve scientifique de faible à modéré).

- L'appréciation des données scientifiques des études primaires repose sur des études de type essai clinique à répartition aléatoire, mais la majorité sont des études de type phase II réalisées avec un nombre de participants inférieur à cent et avec une durée de suivi limitée. Considérant le stade précoce de l'évolution des connaissances associées à l'usage de la kétamine en contexte de dépression réfractaire aux traitements, il est possible que les pratiques changent en fonction des données scientifiques à venir.
- La posologie de la kétamine pour traiter la dépression réfractaire aux traitements varie selon les protocoles, mais la dose couramment administrée est de 0,5 mg/kg par voie intraveineuse durant une période de 40 minutes. Cette dose peut être administrée en une seule fois ou répétée une à deux fois par semaine durant quelques semaines pour la phase aiguë du traitement, généralement de deux à quatre semaines. La kétamine peut exceptionnellement être administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée avec des ajustements de dose pour atteindre une biodisponibilité équivalente à celle de la voie intraveineuse, bien que les niveaux de preuve soient plus faibles dans ces cas.
- Le profil d'innocuité de la kétamine à court terme est généralement rassurant, avec des effets indésirables souvent transitoires et d'intensité de légère à modérée. Les effets indésirables les plus courants incluent des symptômes dissociatifs, une augmentation transitoire de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, des nausées, des vomissements, des étourdissements et des maux de tête. Ces effets surviennent généralement durant ou peu de temps après l'administration et se résolvent en quelques heures. Les données disponibles ne montrent pas d'effets indésirables graves à court terme, ce qui rend l'option de la kétamine relativement sécuritaire pour le traitement aigu de la dépression réfractaire aux traitements.
- La kétamine est principalement métabolisée par le cytochrome CYP3A4, et la prise concomitante d'inhibiteurs de ce dernier (p. ex. ritonavir) pourrait accentuer les effets indésirables de la kétamine tels les effets psychomimétiques. Par ailleurs, les benzodiazépines, la naltrexone et des antagonistes des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate peuvent influencer sur l'efficacité du traitement, alors qu'il y a un appel à la vigilance avec les inhibiteurs de monoamine-oxydase en raison du risque théorique de crise hypertensive. Enfin, une attention particulière devrait être portée lorsque les personnes prennent en concomitance d'autres médicaments tels que les barbituriques, les opioïdes et les anesthésiques, de même que de l'alcool.
- Bien que la kétamine soit connue pour son potentiel de mésusage en tant que drogue récréative, ce risque semble limité lorsqu'elle est utilisée comme traitement d'appoint d'une dépression réfractaire aux traitements usuels. Les doses thérapeutiques administrées dans ce contexte sont bien inférieures à

celles qui servent à des fins récréatives, et l'administration est strictement contrôlée dans un environnement médical.

Des conditions à respecter pour un choix judicieux des personnes qui pourront bénéficier de la kétamine parentérale sans compromettre leur sécurité ni leur bien-être

- La détermination de balises cliniques pour guider la prise de décision de recourir ou non à la kétamine est essentielle mais complexe. Le premier élément clé consiste à établir un diagnostic précis de dépression réfractaire, défini par la littérature et l'expérience des psychiatres consultés après l'échec de plusieurs essais pharmacologiques et de la psychothérapie si cette dernière a pu être instaurée. D'autres facteurs à considérer incluent la sévérité des symptômes, la présence de comorbidités et l'accès à des traitements psychothérapeutiques ou de neuromodulation. La sélection rigoureuse des usagers est nécessaire pour maximiser les bénéfices du traitement tout en réduisant les risques, mais la variété des profils cliniques rend cet exercice délicat.
- Le principe de prudence s'applique pour certaines populations, conditions ou situations en raison d'enjeux d'innocuité (p. ex. grossesse, allaitement) ou de limites relatives aux connaissances scientifiques actuelles. La connaissance des contre-indications absolues et des précautions permet de limiter les préjudices à la personne.

Des ressources qualifiées et des infrastructures adéquates pour optimiser l'expérience de traitement et retirer les bénéfices escomptés sans porter atteinte à la personne

- Le modèle biomédical de traitement à la kétamine, le plus connu et recommandé par les sociétés savantes, se concentre sur ses effets pharmacologiques pour diminuer la sévérité des symptômes dépressifs. Les effets psychoactifs de la kétamine sont considérés comme des effets indésirables qui devront être réduits. Ce modèle implique généralement l'administration répétée de kétamine durant plusieurs semaines, parfois suivie de traitements d'entretien pour prévenir les rechutes.
- Le modèle psychédélique, une pratique plus récente dont le niveau de preuve scientifique est encore très faible, considère les effets dissociatifs de la kétamine comme bénéfiques et intègre un accompagnement psychothérapeutique pour aider les personnes à accepter et à tirer parti de l'expérience.
- Dans le modèle hybride, la kétamine accélère un processus psychologique soutenu par la psychothérapie, mais elle n'entraîne pas une guérison biologique. Pour une réponse rapide et durable, il est essentiel d'améliorer le sommeil, l'activité physique et les contacts sociaux. La psychothérapie est cruciale pour une rémission durable et elle est offerte durant le traitement.

- Le développement de protocoles cliniques standardisés et la formation des professionnels de la santé à la prescription judicieuse et à la gestion des effets indésirables sont des modalités de soutien qu'il est important de considérer pour favoriser l'utilisation sécuritaire de la kétamine si un tel traitement est jugé cliniquement pertinent. La disposition optimale des salles de traitement, avec une ambiance agréable et confortable, de même que des facteurs humains et mesures de surveillance pour assurer la sécurité des personnes font également partie des éléments de succès de cette approche thérapeutique.

Un traitement relativement abordable et plus facilement accessible, mais qui présente certains enjeux organisationnels et professionnels

- Bien que l'usage de kétamine en cas de dépression réfractaire aux traitements soit en croissance, cela reste une approche thérapeutique peu fréquente. Pour l'ensemble du Québec, pour l'année financière 2023-2024, un peu plus d'une centaine de personnes ont eu recours à la kétamine lors d'un suivi médical en psychiatrie.
- L'usage de la kétamine comme thérapie d'appoint de la dépression réfractaire aux traitements consomme moins de ressources que le recours à l'électroconvulsivothérapie, sans toutefois se substituer à celle-ci.
- Des coûts bruts d'environ 780 000 \$ sont estimés sur le budget des établissements de santé et de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) durant une période de trois années concernant l'administration de la kétamine parentérale pour le traitement de 400 personnes (130 à 140 annuellement) atteintes de dépression réfractaire aux traitements. Annuellement, cela représente de 250 000 \$ à 270 000 \$, ce qui équivaut à moins de 0,01 % des dépenses du programme-service santé mentale (2,2 G\$ en 2023-2024) et moins de 1 % de la kétamine consommée en établissement¹.
- La mise en place d'un tel service pour traiter des cas de dépression difficiles à traiter repose sur la disponibilité des ressources et compétences nécessaires, la conformité à la LGSSSS et aux normes cliniques et la présence de professionnels spécialisés en santé mentale pour optimiser la thérapie antidépressive et fournir un soutien psychothérapeutique. Cependant, plusieurs obstacles existent, notamment la charge administrative associée à l'approbation individualisée de ce traitement d'exception par les comités de pharmacologie des établissements, l'absence de protocoles standardisés et l'accès difficile à des ressources psychothérapeutiques. Le manque d'espace dans certains établissements, la pénurie de personnel et le besoin de formation pour le personnel infirmier et les psychiatres sont aussi des freins à la mise en œuvre.

¹ L'analyse ne tient pas compte de la capacité actuelle du réseau de la santé, de la disponibilité de la main-d'œuvre pour réaliser cette intervention, des coûts des autres options thérapeutiques pris en concomitance, ni de l'optimisation des plages disponibles pour les séances d'électroconvulsivothérapie (ECT) réalisées généralement en salle d'opération.

Les défis liés à l'équité d'accès et au consentement éclairé en contexte de savoirs en évolution

- L'accès à la neuromodulation constitue un défi majeur dans plusieurs régions du Québec. Bien que la kétamine puisse parfois être une option de remplacement, elle n'est présentement disponible que dans six régions sociosanitaires, principalement les grands centres, ce qui entraîne des déplacements vers ces régions avec les impacts financiers, environnementaux et les enjeux d'équité qui en découlent.
- Les personnes souffrant de dépression réfractaire aux traitements, souvent en situation de grande vulnérabilité et présentant des besoins de santé non comblés, peuvent ne pas être pleinement informées des risques et bénéfices de ce traitement, ce qui peut compromettre leur consentement libre et éclairé. Les incertitudes sur les effets à moyen et long terme ainsi que les risques de mésusage ajoutent à la complexité. Il est important de s'assurer que la personne comprend que la kétamine est administrée en complément d'autres traitements et que son usage nécessite une surveillance rapprochée.
- Faute de données à long terme, la collecte et l'analyse de données sur l'efficacité et l'innocuité en contexte réel s'avère un élément incontournable dans une perspective d'amélioration continue des pratiques cliniques.
- Considérant le stade relativement précoce des connaissances associées à l'usage de la kétamine en contexte de dépression réfractaire aux traitements par différents modèles, une mise à jour éventuelle des présents constats et des balises cliniques devra être envisagée en s'appuyant sur les données colligées localement ainsi que les nouveaux savoirs issus des études en cours.

Délibérations

À l'issue du processus d'évaluation et de consultation réalisé, des constats et des propositions de recommandations ont été formulés en tenant compte des différentes dimensions de l'énoncé de principes de l'INESSS ainsi que des incertitudes et limites associées aux données disponibles. Ces propositions ont été discutées avec les membres du comité consultatif puis présentées aux membres du Comité délibératif, qui ont formulé les orientations générales pour encadrer les recommandations. Bien que la pertinence clinique ait été reconnue par les membres du comité, certaines réserves ont été émises. Les arguments en soutien à la pertinence incluaient la vulnérabilité de la population ciblée et l'absence d'effets indésirables inquiétants à court terme. Les réserves concernaient particulièrement la faible taille des études disponibles et l'absence de données à moyen et long terme concernant l'efficacité et l'innocuité. Le Comité délibératif a souligné la nécessité d'établir des balises cliniques pour mieux identifier les personnes qui pourraient bénéficier de ce traitement et celles pour lesquelles il serait contre-indiqué. Il a de plus précisé les différentes conditions d'encadrement de cette pratique, et ce, pour assurer un équilibre entre sécurité et équité d'accès. Selon les membres, les centres spécialisés en psychiatrie qui utilisent la kétamine parentérale en

cas de dépression réfractaire aux traitements devraient évaluer en continu la valeur clinique et l'innocuité de la kétamine.

Recommandations

RECOMMANDATION 1 – PERTINENCE CLINIQUE

À la lumière de l'appréciation globale de la valeur et des délibérations tenues avec le Comité délibératif, l'INESSS considère qu'un traitement aigu d'appoint de kétamine parentérale **peut être pertinent** au sein d'un continuum de soins et de services interdisciplinaires en santé mentale, chez certains adultes souffrant d'une dépression réfractaire aux traitements optimisés (p. ex. des échecs à plusieurs essais pharmacologiques et à la psychothérapie si celle-ci a pu être instaurée), pourvu que **la prise de décision repose sur les éléments suivants** :

- une **évaluation psychiatrique**, une **mesure de la sévérité** de la dépression à l'aide d'une échelle validée et un **diagnostic différentiel précis** de la dépression réfractaire aux traitements;
- la **considération des contre-indications absolues² et des populations, conditions ou situations pour lesquelles le principe de prudence s'applique** en raison d'enjeux d'innocuité (p. ex. grossesse, allaitement) ou de limites de l'état actuel des connaissances scientifiques. En cas de doute, une discussion avec un spécialiste ou un collègue expérimenté est requise avant de prescrire ce traitement;
- une **appréciation des risques et des bénéfices** de la kétamine évaluant :
 - le tableau clinique de la personne, son histoire de santé et pharmacothérapeutique;
 - le pronostic du trouble dépressif caractérisé difficile à traiter et ses conséquences pour la personne, et ses proches;
 - les risques et les incertitudes associés à ce traitement.
- l'obtention d'un consentement libre et éclairé de la part de la personne à la suite d'une discussion lui exposant les avantages et les inconvénients des différentes options qui s'offrent à elle et en tenant compte de ses valeurs et de ses préférences au regard de celles-ci. Lors de cette discussion, il est important de :
 - cultiver un optimisme prudent et réaliste, puis d'exposer les bénéfices anticipés, les limites associées à ce traitement et l'incertitude quant aux bénéfices à moyen et long terme;
 - l'informer sur le peu de données disponibles quant aux complications et aux effets indésirables potentiels de l'usage à moyen et long terme de la kétamine en contexte de dépression réfractaire aux traitements;
 - souligner l'importance, lorsque pertinent, d'optimiser ou de maintenir de façon concomitante le/les traitements en place.

² Les contre-indications absolues à l'usage de la kétamine parentérale en contexte de dépression réfractaire aux traitements sont : antécédent de réaction allergique à la kétamine ou à l'eskétamine; situations où une augmentation de la pression artérielle pourrait représenter un risque important; symptômes psychotiques actifs; délirium actif ou récent.

RECOMMANDATION 2 – CONDITIONS D'ENCADREMENT

Pour assurer un usage optimal et sécuritaire de la kétamine parentérale, lorsque ce traitement est jugé pertinent cliniquement, l'INESSS recommande la réunion des conditions d'encadrement suivantes sur le plan clinique.

Prescription et environnement dans lequel le traitement est administré

- **L'obtention préalable de l'approbation** du comité de pharmacologie de l'établissement pour chaque usager pour lequel une demande de traitement d'exception aura été présentée par un professionnel habilité à prescrire la kétamine, et ce, dans le respect de la [LGSSSS](#) et de la [circulaire G26](#);
- L'utilisation d'un **protocole médical** et d'une **ordonnance individuelle standardisée** balisant les conditions cliniques pour l'admissibilité, les contre-indications absolues et les précautions (recommandation 1), les examens à réaliser avant l'administration, les modalités d'usage de la kétamine parentérale (voie, posologie, fréquence, durée), les paramètres à suivre et les directives nécessaires pour être en mesure de gérer des complications aiguës potentielles;
- La priorisation de la voie intraveineuse, surtout lors de la première administration, pour permettre l'arrêt en cours de traitement en présence d'effets indésirables trop importants³;
- L'administration dans un milieu clinique dans lequel les dispositions suivantes sont disponibles :
 - des professionnels de la santé possédant une expertise qui leur permet d'administrer le traitement de façon sécuritaire et de gérer d'éventuelles complications aiguës;
 - un plateau technique adapté permettant l'administration parentérale de la kétamine;
 - un local confortable et où l'ambiance est agréable pour permettre d'optimiser l'expérience de traitement.

Administration de la kétamine parentérale

- En amont,
 - obtention du consentement libre et éclairé, évaluation du niveau d'anxiété de la personne, discussion des attentes thérapeutiques puis préparation à l'acceptation de l'expérience et au « lâcher prise »;
 - planification de la réponse aux complications aiguës potentielles (p. ex. par un protocole dédié ou une liste de vérification).
- Lors de l'administration, réalisée par des professionnels de la santé qualifiés,
 - surveillance rapprochée du confort et des signes vitaux de l'usager selon le protocole médical établi;
 - disponibilité en tout temps d'un psychiatre ou d'un autre médecin ou professionnel habilité à prendre en charge les complications psychiatriques;
- Après l'administration et au terme de la période de surveillance préétablie,

³ Pour des situations particulières, le recours aux voies IM et SC peut être possible, bien que les niveaux de preuve scientifique qui leur sont associés soient plus faibles.

RECOMMANDATION 2 – CONDITIONS D'ENCADREMENT

- appréciation de l'état de la personne par un professionnel habilité de l'équipe spécialisée,
- rappel des conseils de sécurité qu'il est important de respecter en post-traitement (p. ex. ne pas conduire).

Plan de traitement et accompagnement post-traitement à la kétamine

- Durant la thérapie à la kétamine, maintien en parallèle d'une prise en charge clinique par le psychiatre traitant, ou l'équipe traitante détenant une expertise en santé mentale, afin de poursuivre l'optimisation du traitement.
- Régulièrement durant la thérapie à la kétamine,
 - réévaluer les objectifs thérapeutiques visés et la réponse au traitement, mesurée à l'aide d'une échelle validée;
 - documenter la survenue d'effets indésirables significatifs;
 - évaluer, selon un processus permettant une prise de décision éclairée, la pertinence de poursuivre ou d'ajuster la thérapie.
- Lorsque la décision est prise de cesser les traitements à la kétamine, le psychiatre responsable de ce traitement doit assurer une coordination étroite avec le psychiatre traitant (ou l'équipe traitante détenant une expertise en santé mentale) pour l'établissement d'un plan de suivi individualisé sécuritaire.

Afin d'encadrer et de soutenir une pratique harmonisée et sécuritaire à l'échelle provinciale, tout en rappelant que l'usage de la kétamine en contexte de dépression réfractaire aux traitements demeure un traitement d'exception, l'INESSS formule les recommandations complémentaires suivantes :

RECOMMANDATION 3 - GOUVERNANCE

Sur le plan de la gouvernance,

afin de favoriser un accès équitable, en tenant compte des enjeux d'accès à d'autres interventions dans certaines régions (p. ex. neuromodulation), l'INESSS recommande au MSSS, en collaboration avec Santé Québec et les regroupements en psychiatrie, de :

- mettre en place des modalités pour permettre l'administration de la kétamine parentérale à certaines personnes souffrant de dépression réfractaire aux traitements usuels, selon les balises cliniques suggérées à la recommandation 1, pourvu que les conditions d'encadrement favorables à une pratique optimale et sécuritaire soient réunies;
- s'assurer que des outils cliniques⁴ sont développés et accessibles à l'échelle provinciale pour harmoniser et encadrer la pratique, tels un **protocole médical** et un **modèle d'ordonnance individuel standardisé** ainsi qu'un outil de prise de décision partagée;
- favoriser, grâce à des moyens technologiques et la collaboration des acteurs clés et instances en santé mentale, la mise en œuvre de modalités d'évaluation de la pratique, dans une perspective d'amélioration continue.

RECOMMANDATION 4 – OFFRE DE SERVICE

Sur le plan organisationnel et de l'offre de service,

L'INESSS recommande aux milieux cliniques, et plus spécifiquement aux départements de psychiatrie et de pharmacie pour lesquels le comité de pharmacologie aura accordé des autorisations individualisées d'administrer la kétamine parentérale comme traitement d'exception de la dépression réfractaire aux traitements, de :

- valoriser le travail en interdisciplinarité, et idéalement mettre en place une équipe spécialisée pour le triage des cas, la priorisation, les demandes de traitement d'exception et l'administration de la kétamine;
- mettre en application des mesures permettant d'augmenter l'accès à un appui psychothérapeutique ou d'autres interventions psychosociales, par exemple des interventions de soutien;
- favoriser le partage de l'expérience, la formation entre les pairs et la collaboration entre les services de psychiatrie de même que les cliniques de la douleur qui offrent la kétamine.

⁴ Tout en garantissant la sécurité des soins, ces outils devront être élaborés en tenant compte des différents contextes de soins où les ressources disponibles et la capacité organisationnelle peuvent varier.

RECOMMANDATIONS 5 à 7 – REHAUSSEMENT DES CONNAISSANCES

Sur le plan de l'avancement des connaissances et du suivi longitudinal de l'innocuité de la thérapie à la kétamine,

l'INESSS recommande que les effets indésirables graves survenus lors de l'administration de la kétamine soient documentés dans le registre de pharmacovigilance des pharmacies d'établissements. Ces rapports devraient inclure la raison justifiant le recours à la kétamine en psychiatrie ainsi que la dose et le profil clinique des personnes chez qui ces effets sont survenus.

Sur le plan des connaissances générales sur la kétamine et la dépression réfractaire aux traitements optimisés,

l'INESSS recommande que les ordres, fédérations et associations professionnels dont les membres seraient amenés à diagnostiquer une telle condition, à prescrire la kétamine ou à l'administrer dans ce contexte,

- diffusent les recommandations de l'INESSS;
- appuient le développement et le maintien des connaissances par le biais, notamment, d'une formation offerte par des experts dans le domaine et traitant des limites des connaissances actuelles, des modalités d'administration de la kétamine et des enjeux ainsi que des pratiques à mettre en place pour assurer une prestation de soins optimale et sécuritaire;
- encouragent l'approche clinique basée sur la mesure objective en santé mentale (à l'aide d'échelle validée);
- valorisent l'approche de [prise de décision partagée](#) selon les bonnes pratiques, les preuves scientifiques et en conformité avec le code de déontologie;
- rappellent l'importance d'assurer une prise en charge précoce et soutenue de tout trouble dépressif caractérisé en combinant la pharmacothérapie et des approches non pharmacologiques, tel le soutien psychothérapeutique;
- sensibilisent leurs membres aux potentiels enjeux de mésusage de la kétamine chez les personnes aux prises avec une dépression réfractaire dont ils assurent le suivi et à l'importance de la poursuite de la prise en charge après le recours à cette thérapie d'appoint.

Sur le plan de l'amélioration continue,

l'INESSS recommande que les milieux qui administrent de la kétamine dans certains cas de dépression réfractaire aux traitements colligent des données objectives sur l'efficacité et l'innocuité et analysent celles-ci dans une perspective d'amélioration des pratiques cliniques. Ces données en contexte réel de soins pourraient être combinées aux données issues de la littérature scientifique à venir afin de permettre la réévaluation des présents constats et balises d'encadrement.

Conclusion

Avec cet avis, l'INESSS formule des recommandations sur la pertinence clinique de la kétamine en contexte de dépression réfractaire aux traitements et indique les meilleures conditions pour une prestation de soins sécuritaire. La mise en œuvre de ces recommandations pourrait avoir un impact bénéfique sur les services de santé mentale en balisant l'accès à une nouvelle option thérapeutique chez certaines personnes aux prises avec une dépression difficile à traiter, notamment dans les régions où l'accès aux traitements de neuromodulation est limité. De plus, en favorisant la collaboration entre les différents acteurs en santé mentale et en encourageant la collecte de données en contexte réel, ces travaux pourraient favoriser le développement des connaissances et la qualité des soins et services.

SUMMARY

Parenteral ketamine for treatment-resistant depression in adults: clinical relevance, issues and framework

Introduction

Difficult-to-treat depression, better known as “treatment-resistant depression”, is a multifactorial condition with significant functional impacts on the daily life of those affected. For the past few years, ketamine has been available to certain persons with this condition as an adjunct to the usual treatments, although this is an off-label use. Because of an increase in the number of requests to institutional pharmacology committees, the National Director of Mental Health and Forensic Psychiatry Services and the Direction of pharmaceuticals affairs and drugs of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked the Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess the relevance of using parenteral ketamine in this context and, if applicable, to make recommendations to guide its use in Quebec. This work of clinical relevance is in line with the 2022-2026 interministerial mental health action plan - *S’unir pour un mieux-être collectif*.

Methodology

For the purpose of this work, the evaluation questions were drawn up to meet the objectives set out in this request. This was done in such a way as to cover the populational, clinical, organizational and economic dimensions in INESSS’s [Statement of principles and ethical foundations](#). In addition to the questions were sociocultural, environmental and ethical considerations that contributed to the overall value assessment. In collaboration with a scientific information advisor (librarian), a systematic scientific literature search was conducted in the following databases: MEDLINE, Embase, PsycInfo, EBM Reviews (the Cochrane Database of Systematic Reviews and the NHS Economic Evaluation Database) and CINAHL Complete. A manual search of the grey literature was carried out as well. The lists of references in the selected publications were scanned for other relevant items. Two clinical-administrative databases were examined, namely, the insured persons registration file and the file of medical services provided by fee-for-service physicians, which were used to obtain an overview of the volume of fee-for-service billing for the psychiatric use of ketamine, electroconvulsive therapy and repeated transcranial magnetic stimulation over the past 10 years. For the rapid reviews, identified items were selected by one professional, while full texts were selected by two professionals working independently. Methodological quality or scientific credibility was assessed independently by two scientific professionals. The risks of bias and levels of scientific evidence for different efficacy endpoints in randomized clinical trials were assessed using the RoB2 and GRADE tools, respectively. The extraction, analysis and synthesis of the data gathered to examine certain aspects of the clinical, sociocultural and economic dimensions were carried out by one professional and validated by another.

In addition, a raw budget impact analysis was performed on the basis of the collected data and the consultations.

The stakeholders' perspectives were gathered by an advisory committee consisting of health professionals from different specialties and areas of expertise in mental health and toxicology. The perspectives of the representatives from the different professional organizations (orders, associations and federations) and from patient groups and organizations advocating for the rights of patients with mental health problems, and the perspectives of decision-makers and other stakeholders interested in the project (e.g., representative of pharmacy department heads) were gathered by a steering committee. Patients' perspectives were gathered from the literature and from the representatives, on the steering committee, of associations or groups representing patients with mental health problems. Deliberation on the recommendations, which was based on an evaluation of all the evidence concerning the five dimensions of interest in this project, was carried out with the members of the deliberative committee, which consisted of members of INESSS's standing deliberative committees: Mode d'intervention en santé, services sociaux et santé mentale and Remboursement et accès. Lastly, the overall quality of the work, its acceptability and its applicability were assessed by external reviewers who are specialists in or involved in the field of interest.

Results

Treatment-resistant depression: a medical condition with major consequences

- Approximately 21.7% of Canadians with a major depressive disorder are resistant to treatment, the prevalence in Québec being 13%. Over a 12-month period, major depressive disorders affect 7.6% of Canadians and 7.9% of Quebecers aged 18 to 64 years.
- Treatment-resistant depression is usually defined as no response to at least two antidepressants taken at a therapeutic dose for an appropriate period of time. However, this definition is criticized, mainly because it does not consider psychotherapy or neurostimulation (e.g., electroconvulsive therapy and repeated transcranial magnetic stimulation) or, even less so, social determinants and life context. In practice, persons managed by psychiatrists with second-line interventions often experience a depressive episode that lasts for many years and have sometimes experienced as many as 10 treatment failures.
- There are people with this condition across the province. They are not just in the main urban centres, where second- and third-line treatments, such as neuromodulation, are available.
- The prognostic factors associated with this condition include the severity of the major depressive disorder at diagnosis, the number of treatment failures and the presence of mental health or physical comorbidities. Treatment-resistant depression leads to a decreased quality of life and an increase in suicidal ideation and has major economic and social consequences.

An additional treatment option for highly vulnerable individuals

- The pathophysiology of major depressive disorder is multifactorial and includes hereditary and psychosocial factors and neuroendocrine alterations.
- The treatment options include non-pharmacological (including self-care) and pharmacological interventions.
- It is generally accepted that, in major depressive disorder, the likelihood of responding to therapy decreases with each treatment failure.
- Ketamine is a drug with a complementary mechanism of action to that of classical antidepressants in that it mainly blocks N-methyl-D-aspartate receptors. Its use for treating treatment-resistant depression has not been approved by Health Canada or any other regulatory agency.
- According to the guidelines and the clinicians who were consulted, ketamine is considered a second-line treatment option for certain cases of difficult-to-treat depression after failure with antidepressants and psychotherapy, if it was possible to initiate such therapy. Its exact role in the therapeutic arsenal has yet to be determined on the basis of our evolving knowledge. The decision to use ketamine is based on a set of parameters that includes clinical components, accessibility considerations or the person's preferences.
- In Québec, for treatment-resistant depression, ketamine is an “treatment of exception” under *An Act respecting the governance of the health and social services system* (ARGHSSS), which came into effect on December 1, 2024.

Parenteral ketamine: a favourable risk-benefit ratio, although some uncertainties remain

- Regardless of the duration of treatment (single dose or acute-treatment phase with multiple doses for 2 to 4 weeks), parenteral ketamine seems to be efficacious in the short term, especially in reducing the severity of depressive symptoms (level of scientific evidence low to moderate).
- The evaluation of the scientific data from primary studies is based on randomized clinical trials, but most are phase II studies with fewer than 100 participants and a limited duration of follow up. Considering the early stage in our evolving knowledge concerning the use of ketamine in treatment-resistant depression, it is possible that practices will change in light of future scientific data.
- The dosage of ketamine for treating treatment-resistant depression varies according to protocols, but the dose commonly administered is 0.5 mg/kg via the intravenous route for 40 minutes. This can be administered as a single dose or repeated once or twice a week for a few weeks for the acute phase of the treatment, which is usually of 2 to 4 weeks' duration. Exceptionally, ketamine can be administered intramuscularly or subcutaneously with dose adjustments to

achieve bioavailability equivalent to that via the intravenous route, although the levels of evidence in such cases are lower.

- The short-term safety profile of ketamine is generally reassuring, with often transient and mild to moderate adverse effects. The most common adverse effects include dissociative symptoms, a transient increase in blood pressure and the heart rate, nausea, vomiting, dizziness and headache. These effects generally occur during or shortly after administration and resolve within a few hours. The available data do not show any serious short-term adverse effects, which makes ketamine a relatively safe option for the acute treatment of treatment-resistant depression.
- Ketamine is metabolised mainly by cytochrome CYP3A4, and the concomitant use of cytochrome CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir) may worsen the adverse effects of ketamine, such as its psychomimetic effects. In addition, benzodiazepines, naltrexone and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists may affect the effectiveness of the treatment, and vigilance should be exercised with monoamine oxidase inhibitors because of the theoretical risk of a hypertensive crisis. Lastly, special care should be taken when ketamine is used concomitantly with other drugs, such as barbiturates, opioids and anesthetics, or with alcohol.
- Although ketamine is known for its potential to be misused as a recreational drug, this risk seems limited when it is used as an adjunctive therapy for treatment-resistant depression. The therapeutic doses administered in this context are much lower than those used recreationally, and the administration is strictly monitored in a medical setting.

Conditions to be met for properly selecting individuals who will be able to benefit from parenteral ketamine without compromising their safety or well-being

- Establishing clinical guidelines for deciding whether to use ketamine is essential but complex. The first key step consists in making an accurate diagnosis of treatment-resistant depression, which is defined in the literature and on the basis of the experience of the psychiatrists who were consulted, as that after the failure of several pharmacological trials and of psychotherapy, if it was possible to initiate such therapy. Other factors to consider include symptom severity, the presence of comorbidities and access to psychotherapy or neuromodulation. Carefully selecting patients is necessary for maximizing the benefits of the treatment and reducing the risks, but the wide range of clinical profiles makes this a challenging task.
- Caution should be exercised for certain populations, conditions or situations because of safety issues (e.g., pregnancy and breastfeeding) or because of the limits of current scientific knowledge. Knowing what the precautions and absolute contraindications are helps limit harm to the person.

Qualified resources and proper infrastructure for optimizing the treatment experience and achieving the desired benefits without harm to the person

- The biomedical model of ketamine therapy, most widely known and recommended by learned societies, focuses on the pharmacological effects for reducing the severity of the depressive symptoms. Ketamine's psychoactive effects are considered adverse effects that need to be reduced. This model generally involves the repeated administration of ketamine over a several-week period, sometimes followed by maintenance therapies to prevent relapses.
- The psychedelic model, a more recent practice for which the level of scientific evidence is still very low, considers ketamine's dissociative effects beneficial and incorporates psychotherapeutic support to help the person accept and benefit from the experience.
- The hybrid model speeds up a psychological process supported by psychotherapy, but it does not lead to biological healing. For a rapid and lasting response, it is essential to improve sleep, physical activity and social contact. Psychotherapy is crucial for a lasting remission. It is provided during treatment.
- The development of standardized clinical protocols and the training of health professionals on sound ketamine prescribing and on the management of its adverse effects are support measures that are important to consider in order to promote the safe use of ketamine if such treatment is considered clinically relevant. The optimal layout of the treatment rooms, which should be comfortable, with pleasant surroundings, and human factors and monitoring procedures for ensuring the person's safety are also some of the ingredients for the success of this therapeutic approach.

A relatively affordable and more easily accessible treatment, but with certain organizational and professional challenges

- Although the use of ketamine for treatment-resistant depression is on the rise, this is still an infrequently used therapeutic approach. For all of Québec, for the 2023-2024 fiscal year, just over 100 people used ketamine during psychiatric care.
- The use of ketamine as an adjunctive therapy for treatment-resistant depression requires fewer resources than electroconvulsive therapy but is not a substitute for such therapy.
- Gross costs of approximately \$780,000 are estimated for the budgets of healthcare facilities and the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) for a 3-year period for the administration of parenteral ketamine for treating 400 people (130 to 140 each year) with treatment-resistant depression. Annually, this works out to \$250,000 to \$270,000, which is less than 0.01% of the expenditures

for the mental health services program (\$2.2 billion in 2023-2024) and less than 1% of the ketamine used in institutions⁵.

- Setting up such a service to treat cases of difficult-to-treat depression will depend on the availability of the necessary resources and expertise, compliance with the ARGHSSS and clinical standards, and the presence of mental health professionals for optimizing antidepressive therapy and providing psychotherapeutic support. However, there are a number of obstacles, such as the administrative burden involved in the case-by-case approval of this treatment of exception by the institutions' pharmacology committees, the absence of standardized protocols, and difficult access to psychotherapeutic resources. The lack of space in certain facilities, staff shortages and the need to train nurses and psychiatrists are also obstacles to setting up this service.

Equity of access and informed consent challenges in the context of evolving knowledge

- Access to neuromodulation is a major challenge in several regions of Québec. Although ketamine can sometimes be a replacement option, it is currently available only in six health and social services regions, primarily in the main urban centres. This results in travel to these regions, which has financial and environmental consequences, together with the related equity issues.
- Those with treatment-resistant depression, who are often in highly vulnerable situations and have unmet health needs, may not be fully aware of the risks and benefits of this treatment, which can compromise their free and informed consent. In addition to this complex situation are the uncertainties regarding the medium- and long-term effects and the risk of misuse. It is important to check that the person understands that ketamine is administered as an adjunct to other treatments and that its use requires close monitoring.
- Given the lack of long-term data, gathering and analyzing safety and efficacy data in real-world settings is a must for the continuous improvement of clinical practices.
- Considering the relatively early stage of our knowledge concerning the use of ketamine in depression that does not respond to the different treatment models, a possible update of these findings and clinical guidelines should be considered and be based on locally gathered data and new knowledge from ongoing studies.

⁵ The analysis does not take into account the healthcare system's current capacity, the availability of personnel to perform this intervention, the costs of the other treatment options used concurrently, or the optimization of the time slots available for electroconvulsive therapy (ECT) sessions, which are usually done in an operating room.

Deliberations

Upon completion of the consultation and evaluation process, findings and proposed recommendations were formulated, taking into account the different dimensions in INESSS’s statement of principles and the uncertainties and limitations associated with the available data. These proposals were discussed with the advisory committee’s members and were presented to the members of the deliberative committee, who drew up the general guidelines for framing the recommendations. Although the committee’s members recognized the clinical relevance, certain reservations were expressed. The arguments in support of the relevance included the target population’s vulnerability and the fact that there are no worrisome short-term adverse effects. The reservations mainly concerned the small size of the available studies and the paucity of medium- and long-term efficacy and safety data. The deliberative committee stressed the need to establish clinical guidelines for better identifying persons who might benefit from this treatment and those for whom it would be contraindicated. The committee also indicated the different conditions for overseeing this practice, this to ensure a balance between safety and equity of access. According to the members, centres that specialize in psychiatry and use parenteral ketamine for treatment-resistant depression should evaluate the safety and clinical value of ketamine on an ongoing basis.

Recommendations

RECOMMENDATION 1 – CLINICAL RELEVANCE

In light of the overall value assessment and the deliberations held with the deliberative committee, INESSS considers that acute adjunctive therapy with parenteral ketamine **may be relevant** as part of the continuum of interdisciplinary mental health care and services in certain adults with depression that does not respond to optimized treatments (e.g., several failed pharmacological trials and failure of psychotherapy, if it was possible to initiate such therapy), **as long as the decision is based on the following:**

- A **psychiatric evaluation**, a **measurement of the severity** of the depression using a validated scale, and a **precise differential diagnosis** for treatment-resistant depression;
- A **consideration of the absolute contraindications⁶ and the populations, conditions or situations for which caution should be exercised** because of safety issues (e.g., pregnancy and breastfeeding) or limits in current scientific knowledge. If in doubt, a discussion with a specialist or an experienced colleague is required before prescribing this treatment;
- A **risk-benefit analysis** of ketamine assessing:
 - The person’s clinical picture, their medical history and their medication history;
 - The prognosis for difficult-to-treat major depressive disorder and its impact on the person and their family;

⁶ The absolute contraindications to using parenteral ketamine in treatment-resistant depression are as follows: a history of allergic reaction to ketamine or esketamine; situations where an increase in blood pressure could pose a significant risk; active psychotic symptoms; and active or recent delirium.

RECOMMENDATION 1 – CLINICAL RELEVANCE

- The risks and uncertainties associated with this treatment.
- Obtaining free and informed consent from the person after a discussion detailing the pros and cons of the different options available and taking into account her values and preferences regarding these options. During this discussion, it is important to:
 - Cultivate cautious and realistic optimism, and explain the anticipated benefits, the limitations associated with this treatment and the uncertainty regarding its medium- and long-term benefits;
 - Inform the person that there is little available data on the potential complications and adverse effects of the medium- and long-term use of ketamine in treatment-resistant depression;
 - Stress the importance, when applicable, of optimizing or concurrently maintaining their current treatment or treatments.

RECOMMENDATION 2 – FRAMEWORK CONDITIONS

To ensure safe and optimal parenteral ketamine use when this treatment is deemed clinically relevant, INESSS recommends that the following clinical framework conditions be met.

Prescribing and environment in which the treatment is administered

- **Obtaining prior approval** from the institutions' pharmacology committee for each person for whom a treatment of exception request has been made by a professional qualified to prescribe ketamine, this in accordance with the [ARGHSSS](#) and [Circular G26](#);
- The use of a **medical protocol** and a **standardized individual prescription** spelling out the clinical conditions for eligibility, the absolute contraindications and the precautions (Recommendation 1), the tests to be ordered before administering the treatment, the administration details for parenteral ketamine (route, dosage, frequency and duration), the parameters to be monitored, and the necessary instructions for managing potential acute complications;
- Giving preference to the intravenous route, especially during the first administration, so as to be able to discontinue it during the treatment in the event of excessive adverse effects⁷;
- Administration in a clinical setting where the following are available:
 - Health professionals with expertise enabling them to administer the treatment safely and manage potential acute complications;
 - The appropriate technical equipment for parenteral ketamine administration;
 - A comfortable room with pleasant surroundings in order to optimize the treatment experience.

Administration of parenteral ketamine

⁷ In special situations, it may be possible to use the IM and SC routes, although the levels of scientific evidence for these routes are lower.

RECOMMENDATION 2 – FRAMEWORK CONDITIONS

- Prior to administration,
 - Obtain free and informed consent, determine the person's level of anxiety, discuss the expectations of the treatment, and prepare the person to accept the experience and to “let go”;
 - Plan how to deal with potential acute complications (e.g., with a dedicated protocol or a checklist).
- During administration, which is done by qualified health professionals,
 - Closely monitor the person's comfort and vital signs in accordance with the established medical protocol;
 - A psychiatrist or another physician or professional qualified to manage psychiatric complications should be available at all times;
- After administration and at the end of the predetermined monitoring period,
 - Assessment of the person's status by a qualified professional on the specialized team;
 - Remind the person of the post-treatment safety precautions, which are important to follow (e.g., no driving).

Ketamine treatment plan and post-treatment support

- During ketamine therapy, parallel clinical management should be maintained by the treating psychiatrist or by a treatment team with mental health expertise, this to ensure continued optimization of the treatment.
- On a regular basis during ketamine therapy,
 - Reassess the treatment objectives and the response to the treatment, as measured with a validated scale;
 - Document any significant adverse effects that occur;
 - Evaluate, using a process permitting informed decision-making, the advisability of continuing or adjusting the therapy.
- When a decision is made to discontinue ketamine therapy, the psychiatrist in charge of it should coordinate closely with the treating psychiatrist (or the treatment team with mental health expertise) in order to establish a safe, individualized follow-up plan.

To provide a framework for and support a safe, harmonized practice across the province, while stressing that the use of ketamine in treatment-resistant depression is a treatment of exception, INESSS is making the following additional recommendations.

RECOMMENDATION 3 - GOVERNANCE

Governance

To promote equitable access, taking into account the issues regarding access to other procedures in certain regions of Québec (e.g., neuromodulation), INESSS recommends that the MSSS, in collaboration with Santé Québec and psychiatric associations:

- Set up mechanisms for administering parenteral ketamine to certain persons with treatment-resistant depression, in accordance with the clinical guidelines proposed in Recommendation 1, provided the framework conditions favourable to safe and optimal practice are met;
- Ensure that clinical tools⁸ are developed and accessible across the province in order to harmonize and guide the practice, such as a **medical protocol** and a **standardized individual prescription template** and a shared decision-making tool;
- Promote, through technological means and with the collaboration of key players and mental health organizations, the implementation of practice evaluation mechanisms for continuous improvement purposes.

RECOMMENDATION 4 – OFFER OF SERVICE

Organizational aspects and offer of service

INESSS recommends that clinical settings, in particular, psychiatry and pharmacy departments for which pharmacology committees grant individual authorizations to administer parenteral ketamine as a treatment of exception for treatment-resistant depression:

- To promote interdisciplinary work and, ideally, set up a specialized team for case triaging, priority-setting, treatment of exception requests, and ketamine administration.
- Institute measures for increasing access to psychotherapeutic support or other psychosocial interventions, such as support interventions;
- To promote experience-sharing, peer-to-peer training, and collaboration between psychiatry departments, as well as pain clinics that use ketamine.

⁸ While ensuring the safety of care, these tools must be developed taking into account different care contexts where available resources and organizational capacity may vary.

RECOMMENDATIONS 5 to 7 – KNOWLEDGE ENHANCEMENT

The advancement of knowledge and the longitudinal monitoring of the safety of ketamine therapy

INESSS recommends that serious adverse effects during ketamine administration be recorded in the institutional pharmacies' pharmacovigilance register. These reports should include the reason for the psychiatric use of ketamine and the dose administered to and the clinical profile of the persons in whom these adverse effects occurred.

General knowledge regarding ketamine and treatment-resistant depression

INESSS recommends that professional orders, federations and associations whose members might diagnose such a condition, prescribe ketamine or administer it in this context,

- Disseminate INESSS's recommendations;
- Support the development and maintenance of knowledge through, among other things, training provided by experts in the field that covers the limits of current knowledge, ketamine administration details, and the issues and the practices to be instituted to ensure safe, optimal care delivery;
- Encourage the clinical approach based on objective measurement in mental health (using a validated scale);
- Promote the [shared decision-making approach](#) based on best practices and scientific evidence and used in accordance with the code of ethics;
- Stress the importance of providing early and sustained management of any major depressive disorder by combining pharmacotherapy and non-pharmacological approaches, such as psychotherapeutic support;
- Inform their members of the potential issues concerning ketamine misuse in the persons with treatment-resistant depression whom they are treating and of the importance of continuing to manage them after using this adjunctive therapy.

Continuous improvement

INESSS recommends that facilities that administer ketamine in certain cases of treatment-resistant depression gather and analyze objective safety and efficacy data for the purpose of improving clinical practices. These data from real-world care settings could be pooled with data from future scientific publications in order to reevaluate the present findings and framework.

Conclusion

In this report, INESSS makes recommendations concerning the clinical relevance of ketamine in treatment-resistant depression and indicates the best conditions for providing safe care. The implementation of these recommendations could have a beneficial impact on mental health services by guiding access to a new treatment option in certain individuals with difficult-to-treat depression, particularly in the regions where there is limited access to neuromodulation therapy. Furthermore, by promoting collaboration between the different mental health players and encouraging data-gathering in real-world settings, this work could foster the development of knowledge and enhance the quality of care and services.

SIGLES ET ACRONYMES

AACODS	<i>Authority, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date, Significance</i>
AFPBN	Agence française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie
AMC	Agence des médicaments du Canada
AMPQ	Association des médecins psychiatres du Québec
BSS	<i>Beck Scale for Suicide Ideation</i>
CADSS	<i>Clinician-Administered Dissociative States Scale</i>
CAMS	<i>Collaborative Assessment and Management of Suicidality</i>
CANMAT	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>
CHU	Centre hospitalier universitaire
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
C-SSRS	Échelle Columbia de la gravité du risque de suicide (<i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>)
DME	Dossier médical électronique
DRT	Dépression réfractaire aux traitements
ECRA	Essai contrôlé à répartition aléatoire
ECT	Électroconvulsivothérapie
ETMISSS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et services sociaux
FIPA	Fichier d'inscription des personnes assurées
FSP	Fournisseur de soins primaires
GABA	<i>γ-aminobutyric acid</i>
GMF	Groupe de médecine familiale
GPC	Guide de pratique clinique
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAM-D	Échelle de dépression de Hamilton, aussi appelée <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
IM	Intramusculaire
IMAO	Inhibiteur de la monoamine-oxydase
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPS-SM	Infirmière praticienne spécialisée en santé mentale
IV	Intraveineuse
LGSSS	Loi sur la gouvernance du système de santé et de services sociaux
MADRS	<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>

MASM	Mécanisme d'accès en santé mentale
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCT	<i>National Clinical Trial</i> (numéro d'enregistrement des essais cliniques)
NHS	<i>National Health Service</i>
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
OIS	Ordonnance individuelle standardisée
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAISM	Plan d'action interministériel en santé mentale
PAS	<i>Positive Affect Scale</i>
PGTM	Programme de gestion thérapeutique des médicaments
QIDS-16	<i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RANZCP	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
RS-MA	Revue systématique avec méta-analyse
RUISSS	Réseau universitaire intégré de santé et de services sociaux
SC	Sous-cutané
SI	<i>Suicidal Ideation</i>
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne
SMT _r	Stimulation magnétique transcrânienne répétée
SPS	<i>Suicide Probability Scale</i>
TDC	Trouble dépressif caractérisé

INTRODUCTION

Problématique

Le trouble dépressif caractérisé est une affection courante qui altère considérablement la qualité de vie, constitue une cause majeure de perte de productivité et augmente le risque de suicide [Lam *et al.*, 2024; OMS, 2024; APA, 2022; VA/DoD, 2022b; RANZCP, 2022]. Selon Statistique Canada, 7,6 % des Canadiens ont fait face à ce trouble en 2022 [2022]. Bien que plusieurs traitements pharmacologiques de première ligne soient disponibles, environ 21,7 % des personnes aux prises avec cette condition ne répondent pas à au moins deux antidépresseurs de classes différentes [AMC, 2024]. Ces personnes subissent alors une dépression difficile à traiter, mieux connue sous l'appellation « dépression réfractaire aux traitements » (DRT), bien qu'aucun consensus clair ne soit établi pour définir cette condition [Lam *et al.*, 2024]. Le taux d'idées suicidaires, y compris de décès par suicide, est encore plus élevé chez les personnes qui présentent une DRT [McIntyre *et al.*, 2023]. Chez ces personnes, des combinaisons de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques peuvent être tentées, tout comme des interventions de neuromodulation (p. ex. l'électroconvulsivothérapie [ECT] et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive [SMT_r]).

Depuis quelques années, la kétamine administrée par voie parentérale (intraveineuse [IV], intramusculaire [IM] et sous-cutanée [SC]) est utilisée pour traiter certains cas de DRT, bien que son usage dans ce contexte⁹ soit hors indication [AMC, 2024]. En effet, cet antagoniste non compétitif du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est homologué par Santé Canada et les autres autorités réglementaires occidentales comme un anesthésique intraveineux [SteriMax Inc., 2023]. Aucun pays n'a homologué la kétamine pour le traitement d'appoint de la DRT. Seule l'eskétamine (Spravato^{MC}), un énantiomère S de la kétamine qui s'administre par voie intranasale (IN)¹⁰, détient l'indication officielle au Canada pour la dépression qui n'a pas répondu à au moins deux antidépresseurs. Par contre, dans un avis transmis au ministre en octobre 2020, l'INESSS, tout comme d'autres agences d'évaluation des technologies de la santé, a recommandé de ne pas inscrire l'eskétamine sur les listes de médicaments en raison de sa valeur thérapeutique non démontrée [AMC, 2020; INESSS, 2020].

Durant la dernière décennie, des cliniques d'administration de kétamine pour traiter la DRT se sont développées dans certains établissements de santé et cliniques médicales privées en Amérique du Nord, y compris au Québec et ailleurs au Canada¹¹. Avec cette nouvelle pratique, puis considérant ses propriétés euphoriques, dissociatives et hallucinogènes qui en font une drogue récréative en vogue [Sepulveda Ramos *et al.*,

⁹ <https://www.lapresse.ca/contexte/aide-medecale-a-mourir-et-sante-mentale/des-traitements-qui-pourraient-sauver-des-vies/2024-01-21/de-potentielles-planches-de-salut.php> (consulté en novembre 2024)

¹⁰ Indiquée chez les adultes atteints d'un trouble dépressif caractérisé qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par des antidépresseurs différents (chacun ayant été administré à une dose et pendant une durée adéquates).

¹¹ <https://www.lapresse.ca/actualites/sante/2024-03-26/cliniques-privées-de-ketamine/la-prise-de-ketamine-a-domicile-au-canada-inquiete.php> (consulté en novembre 2024).

2022], des cas médiatisés d'expériences négatives ou de mésusage ont récemment été rapportés¹². Bien qu'il n'y ait pas de portrait juste de l'usage illicite de la kétamine au Canada, des données récentes au Royaume-Uni révèlent que le nombre de personnes adultes qui ont été traitées à la suite d'un usage abusif de kétamine est passé de 426 en 2014-2015 à 2 211 en 2022-2023 [Office for Health Improvement and Disparities, 2023]. Une partie de l'approvisionnement illicite provient de laboratoires frauduleux, et l'autre partie du détournement du milieu médical via son utilisation en anesthésie.

Contexte de l'amorce des travaux et objectifs

Au Québec, on constate une augmentation des demandes d'autorisation aux comités de pharmacologie pour offrir la kétamine à des personnes aux prises avec une DRT. Des préoccupations sont aussi soulevées quant à la valeur ajoutée, l'innocuité d'un usage à moyen et long terme et au risque de mésusage de ce médicament utilisé hors indication. C'est dans ce contexte que le Directeur national des services en santé mentale et en psychiatrie légale et la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament du ministère de la Santé et des Services sociaux ont confié à l'INESSS le mandat d'évaluation de la pertinence de l'usage de la kétamine dans le traitement de la dépression réfractaire.

La santé mentale étant au cœur des priorités du gouvernement du Québec, ce mandat s'inscrit notamment dans le contexte du Cadre de référence [Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2022a] ciblant l'encadrement des pratiques d'accès en santé mentale, et la stratégie nationale de prévention du suicide 2022-2026 [MSSS, 2022a] afin d'atteindre les objectifs de son plan d'action interministériel en santé mentale 2022-2026 – S'unir pour un mieux-être collectif [MSSS, 2022b].

Les objectifs visés par les présents travaux sont :

- d'apporter un éclairage scientifique sur l'efficacité et l'innocuité de la kétamine parentérale pour traiter les personnes atteintes d'une DRT, les protocoles et modèles qui existent au Québec et ailleurs ainsi que sur la place de cet agent dans l'arsenal psychothérapeutique accessible au Québec;
- de déterminer la pertinence clinique du recours à la kétamine parentérale chez les personnes atteintes de la DRT;

et selon la réponse à cette question :

- de soutenir les décideurs quant aux stratégies à mettre en place et les enjeux à considérer pour encadrer cette pratique hors indication;

¹² <https://www.nytimes.com/2024/08/19/arts/television/matthew-perry-ketamine-treatment.html> (consulté en novembre 2024).

- de sensibiliser les spécialistes en psychiatrie appelés à considérer la kétamine :
 - aux éléments permettant de sélectionner judicieusement les personnes présentant un DRT qui pourraient le plus en bénéficier et d'identifier les personnes chez qui les préjudices pourraient surpasser les bienfaits,
 - aux populations, conditions et situations pour lesquelles l'état actuel des connaissances scientifiques est limité.

Livrables

- Avis
- Fiche-synthèse

Aspects exclus

Les aspects suivants ont été exclus des travaux en raison de la portée du mandat initial ou encore parce que des travaux complémentaires ont été effectués en parallèle ou antérieurement par l'INESSS :

- Revue systématique *de novo* d'études primaires ou revue de revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité des autres formes d'administration de la kétamine (IN, *per os*, intraosseuse, intratrachéale), ou celles des traitements de neuromodulation comme la SMTr et l'ECT;
- Revue systématique *de novo* d'études primaires ou revue de revues systématiques sur l'usage de kétamine pour d'autres indications que la DRT;
- Recommandations cliniques sur :
 - le protocole optimal d'administration de la kétamine parentérale pour traiter une DRT;
 - la prise en charge globale d'une personne atteinte de la DRT;
 - les traitements non pharmacologiques d'une personne atteinte de la DRT.
- Recommandations sur les trajectoires ou l'accès à des soins et services en santé mentale (p. ex. psychothérapie, ECT, SMTr);
- Évaluation à des fins d'inscription aux listes de médicaments de la kétamine parentérale pour le traitement de la DRT;
- Traitement de la DRT par l'eskétamine ou par d'autres thérapies pharmacologiques telle la psilocybine.
- Traitement d'une dépression bipolaire.

Bien que ces aspects soient exclus des travaux, certaines considérations ou certains enjeux en lien avec ces éléments ont été relevés lors de la recherche de la littérature ou de consultations avec les parties prenantes. Celles-ci ont été considérées dans la formulation des pistes d'encadrement de la pratique. Les recommandations formulées dans les présents travaux portent exclusivement sur la pertinence clinique de l'usage de la kétamine parentérale chez les personnes adultes non enceintes atteintes d'une DRT.

Il est à noter que, selon l'issue de travaux et les besoins du MSSS, des travaux complémentaires pourraient être envisagés afin de développer des outils cliniques plus pointus pour soutenir les professionnels de la santé.

1 CADRE D'ÉVALUATION, MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS

La transformation des pratiques cliniques et organisationnelles découlant de l'introduction et de l'encadrement de l'usage d'une intervention peut contribuer à la création de valeur pour le réseau de la santé et des services sociaux. Dans l'optique de répondre au mandat confié, l'évaluation s'est concentrée autour des questions décisionnelles suivantes :

- Est-ce qu'il y a une pertinence clinique à l'administration de la kétamine parentérale aux personnes présentant une dépression réfractaire aux traitements?
- Le cas échéant, quelles sont les balises ou mesures cliniques et clinico-administratives qui devraient être mises en place afin d'encadrer le recours à la kétamine parentérale dans ce contexte?

Pour y répondre, une approche générale d'appréciation globale de la valeur à l'issue de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été employée. Au cœur de l'évaluation, les quatre dimensions suivantes de [l'Énoncé de principes](#) ont été approfondies :

- Dimension populationnelle¹³
- Dimension clinique¹⁴
- Dimension organisationnelle¹⁵
- Dimension économique¹⁶

Les considérations socioculturelles¹⁷ de même que les considérations environnementales ont été retenues dans les travaux, mais elles ne font pas l'objet de questions d'évaluation.

1.1 Cadre d'évaluation

Les aspects du cadre d'évaluation de la kétamine dans le traitement de la DRT ont été formulés, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH¹⁸ (population, interventions d'intérêt [aspects à documenter], professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées [*outcome* –

¹³ Contribuer à un meilleur état de santé et de bien-être pour la population, dans un souci d'équité.

¹⁴ Améliorer la santé et le bien-être des usagers et usagères.

¹⁵ S'insérer dans le contexte organisationnel des soins et services d'une façon qui contribue à renforcer le système de santé et de services sociaux.

¹⁶ Optimiser l'utilisation des ressources pour leur gestion responsable et durable.

¹⁷ S'insérer dans le contexte de la société québécoise d'une façon qui favorise son évolution vers le bien commun.

¹⁸ <https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/03/ADAPTE-Resource-toolkit-March-2010.pdf>.

dépistage, diagnostic, traitement, suivi] et le milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions [*health care setting*]).

Éléments	Description
Populations d'intérêt	Personnes de 18 ans ou plus atteintes d'une DRT documentée, soit échec à au moins deux traitements distincts par des antidépresseurs différents administrés à dose et durée adéquates
Interventions ¹⁹ à évaluer	Kétamine administrée par voie parentérale (IV, IM, SC)
Comparateurs d'intérêt (susceptibles d'être remplacés par l'intervention ou qui seront ajoutés; étalon-or; standard de soin)	Placébo, pharmacothérapie, neuromodulation (p. ex. électroconvulsivothérapie, stimulation magnétique transcrânienne)
Objectifs poursuivis par les interventions ciblées	Diminution de la sévérité des symptômes, réponse au traitement, rémission, diminution des idées suicidaires ou des tentatives de suicide, innocuité
Porteurs de l'intervention	Médecins (psychiatres), personnel infirmier, pharmaciens
Contexte/milieu d'utilisation des interventions	Cliniques externes d'établissement de santé, clinique médicale, clinique privée, unités d'urgence et d'hospitalisation, médecine de jour





1.2 Méthodologie sommaire

1.2.1 Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les aspects à documenter pour répondre au mandat et formuler des recommandations sur la pertinence clinique, l'encadrement de la pratique et la mise en œuvre. Elles sont présentées au [tableau 1](#).

¹⁹ Comprend les tests, procédures, dispositifs, équipements, médicaments, thérapies cellulaires et géniques et modes d'intervention, d'organisation et de gouvernance.

Tableau 1 Questions d'évaluation par dimension

DIMENSION	QUESTIONS D'ÉVALUATION
 <p>Populationnelle</p>	<p>Quel est le tableau clinique de la DRT, ses complications et son pronostic?</p> <p>Quels sont les impacts de la DRT sur la qualité de vie des personnes qui en souffrent, et celle de leurs proches?</p> <p>Dans quelle mesure les besoins de santé des personnes présentant une DRT sont-ils comblés ou en partie comblés par les traitements pharmacologiques, non pharmacologiques et la neuromodulation, et ce, en région métropolitaine, urbaine et rurale?</p>
 <p>Clinique</p>	<p>Quelles sont l'efficacité et l'innocuité de la kétamine parentérale chez les personnes atteintes de la DRT?</p> <p>Si l'efficacité et l'innocuité sont démontrées :</p> <p>Quels sont les éléments relatifs à la sécurité à considérer dans la prise de décision de recourir à la kétamine en contexte de DRT et les particularités liées à son administration (p. ex. précautions, contre-indications, effets indésirables à surveiller, interactions médicamenteuses les plus significatives)?</p> <p>Quels sont les éléments à considérer dans la prise de décision de recourir à la kétamine en contexte de DRT et les particularités liées à son administration (admissibilité, aspects décisionnels, considérations liées à l'administration, au suivi et à la cessation)?</p> <p>Quels sont les différents modèles d'utilisation de la kétamine parentérale en cas de DRT, et leurs caractéristiques distinctives? Quelle est la place de la kétamine parentérale dans l'arsenal thérapeutique de la DRT, et comment se compare-t-elle sur le plan des indications, de l'efficacité et de l'innocuité avec d'autres interventions disponibles?</p>
 <p>Organisationnelle</p>	<p>Concernant l'administration de la kétamine parentérale en cas de DRT en contexte québécois,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Comment s'insère-t-elle dans le parcours de soins de la personne atteinte? Quel est le mécanisme d'accès à cette pratique? ▪ Quels sont les enjeux, obstacles et facilitateurs liés aux ressources humaines, matérielles et logistiques associées à son administration?
 <p>Économique</p>	<p><i>Si l'efficacité et l'innocuité sont démontrées</i> : quels sont l'efficacité* et l'impact budgétaire de l'usage de la kétamine parentérale pour le traitement de la DRT?</p> <p>*Cet aspect sera traité uniquement par la littérature scientifique – aucun modèle ne sera élaboré par l'INESSS.</p>

Les autres aspects considérés à l'égard des dimensions économique et socioculturelle, les considérations environnementales de même que les principes et enjeux éthiques associés à l'usage de la kétamine sont décrits à la [section 5](#). Ces aspects ont été documentés principalement par le biais des consultations avec les parties prenantes et des données contextuelles.

1.2.2 Mobilisation des savoirs

La méthodologie complète pour mener à terme ces travaux est décrite à l'[annexe I](#) du présent document.

Type de revue de la littérature – Revues rapides, selon les [lignes directrices de revues rapides de l'INESSS](#), les essais cliniques à répartition aléatoire, guides de pratique clinique, lignes directrices et positions d'autres organisations ou études d'efficience. Revues narratives pour documenter certains aspects des dimensions populationnelle, organisationnelle, économique et socioculturelle, puis des considérations environnementales.

Bases de données consultées – MEDLINE, Embase, PsycInfo, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, NHS Economic Evaluation Database) et CINAHL Complete.

Autres sources de données – Sites Web d'organisations ETMISSS, associations et sociétés savantes, moteurs de recherche Google et Google Scholar, sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux, provinciaux et paragouvernementaux, des agences réglementaires et de santé publique, sites Web d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels du Québec, sites Web de Santé Canada, monographies, ouvrages de référence médicale, données clinico-administratives, circulaires ministérielles, site Web de LégisQuébec²⁰. Les références des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents, y compris des revues systématiques en appui aux recommandations publiées dans les guides de pratique clinique. Des protocoles ou outils cliniques sur l'administration de la kétamine, élaborés par des établissements de santé au Québec, le MSSS ou des ministères ou organismes en santé et en services sociaux d'autres provinces et territoires canadiens ont aussi été recherchés. Les sites Web de regroupements, organisations ou associations en santé mentale ont aussi été examinés (p. ex. ReprésentAction santé mentale Québec, Relief, Réseau communautaire en santé mentale, Association canadienne pour la santé mentale). La consultation initiale a été menée en mai 2024, mais une vigie informationnelle a été effectuée jusqu'en octobre 2024. Deux banques de données clinico-administratives ont été consultées, soit celle du fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA) et celle des services médicaux des médecins rémunérés à l'acte qui ont servi à brosser un portrait des volumes de la facturation à l'acte de la kétamine, de l'ECT et de la SMTr en psychiatrie au cours des 10 dernières années (1^{re} avril 2014 au 31 mars 2024). Le nombre d'utilisateurs distincts, le nombre de facturations et le coût total ont été calculés par région sociosanitaire pour les différents codes d'actes identifiés, et ce, pour chaque année financière à l'étude.

Analyses des niveaux de preuve scientifique de l'efficacité – L'appréciation des risques de biais et des niveaux de preuve scientifique sur différents paramètres d'efficacité des essais cliniques à répartition aléatoire a été effectuée à l'aide des outils ROB2 et GRADE, respectivement.

²⁰ <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-9,%20r.%2017/>.

Analyses économiques – L'évaluation de l'efficacité de l'intervention a été faite à partir de la littérature scientifique économique repérée. Une analyse d'impact budgétaire brute a aussi été réalisée en se basant sur les données collectées et les consultations.

Consultation de parties prenantes – un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet pour recueillir des savoirs expérientiels et des perspectives clinique et organisationnelle, puis apprécier la littérature scientifique et les données analysées de même que les pratiques d'autres autorités. Ont été représentés à ce comité la psychiatrie, la toxicologie, la pharmacie d'établissement de santé et les soins infirmiers. Un comité de suivi (conjoint avec un autre projet d'évaluation en cours sur la stimulation magnétique transcrânienne) a aussi été mis sur pieds pour capter des enjeux d'acceptabilité et d'applicabilité de même que la perspective de regroupements et organisations portant la voix et les droits des usagers aux prises avec des troubles de santé mentale. Trois lecteurs externes spécialisés en psychiatrie ont aussi été invités à partager leur perspective en plus d'évaluer la pertinence du contenu, la faisabilité des recommandations et la qualité scientifique globale des travaux.

1.2.3 Intégration des savoirs en soutien à la création de valeur :

L'information colligée a été intégrée au sein d'une analyse sommaire ancrée dans [l'Énoncé de principes et des fondements éthiques](#) de l'INESSS, lequel se base sur une approche multicritère qui tient compte généralement de cinq dimensions. Les principaux constats, incertitudes et enjeux ont aussi été identifiés par l'équipe de projet en collaboration avec les parties prenantes consultées. Les recommandations formulées dans le cadre de ces travaux reposent sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve et tiennent compte des données scientifiques, des données et de l'information contextuelles et des savoirs expérientiels. Des propositions de recommandations ont d'abord été présentées au comité consultatif pour être bonifiées. Elles ont ensuite fait l'objet de délibérations avec les membres d'un comité délibératif mixte formé de membres du CDP – Modes d'intervention en santé, du CDP – Services sociaux et santé mentale et du CDP – Remboursement et accès.

1.3 Description des documents retenus

Une [revue rapide](#) de la littérature scientifique d'études primaires a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la kétamine parentérale en traitement de la DRT chez l'adulte. La recherche systématique de la littérature scientifique a permis de repérer 4 284 références, desquelles 15 documents présentant de l'information et des recommandations cliniques et 17 études concernant 15 essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) ont été retenus. Ceux-ci sont discutés plus en détail dans les sections suivantes. De plus, des documents ont été retenus pour faire une synthèse narrative d'éléments en lien avec les modèles de traitement à la kétamine (voir [section 3.6](#)) et la perspective des usagers (voir [section 3.2.9](#)).

Les guides de pratiques cliniques (GPC) retenus pour la revue rapide de ce type de documents provenaient du Canada [Lam *et al.*, 2024; CPSBC, 2023; College of Physicians and Surgeons of Saskatchewan, 2022; CPSA, 2021; Swainson *et al.*, 2021], des États-Unis [AANA, 2024; Thase et Connolly, 2024; APNA, 2023; VA/DoD, 2022a; VA/DoD, 2022b; Commonwealth of Pennsylvania, 2020], de France [Yroni *et al.*, 2024], du Royaume-Uni [NHS, 2023], du Danemark [Moeller *et al.*, 2022] et d'Australie et Nouvelle-Zélande [RANZCP, 2022]. Un seul guide de pratique clinique retenu pour les présents travaux a été jugé de qualité méthodologique acceptable avec un score supérieur à 60 selon l'outil AGREE II [VA/DoD, 2022b]. De plus, quatre GPC avaient une méthodologie jugée moins adéquate selon la grille AGREE II en raison de limites observées dans les domaines de la rigueur scientifique, de l'applicabilité et de l'indépendance éditoriale [Lam *et al.*, 2024; Yroni *et al.*, 2024; Moeller *et al.*, 2022; Swainson *et al.*, 2021]. Malgré leurs lacunes méthodologiques, ces documents ont été retenus aux fins d'analyse. Les autres documents retenus étaient des guides et protocoles cliniques dont la crédibilité scientifique a été jugée adéquate selon la liste de vérification AACODS.

Lorsque celle-ci était aussi pertinente en contexte de DRT, l'information présentée dans la monographie a aussi été intégrée dans les sections appropriées.

Le processus de sélection des documents à partir de la recherche systématique de la littérature scientifique et de la littérature grise, sous forme de diagramme PRISMA, la liste et les caractéristiques des documents exclus et les raisons de leur exclusion, l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus ainsi que l'appréciation détaillée des niveaux de preuve scientifique sont présentés dans le document *Annexes complémentaires*.

2 DÉPRESSION RÉFRACTAIRE AUX TRAITEMENTS

Dans cette section, les caractéristiques et besoins de santé du trouble dépressif caractérisé sont exposés afin de brosser un portrait général de cette pathologie, suivi de ceux de la dépression réfractaire aux traitements.

2.1 Trouble dépressif caractérisé

Selon le DSM-5-TR, le trouble dépressif caractérisé (ou trouble dépressif majeur) se manifeste par des épisodes délimités d'au moins deux semaines avec des changements dans les affects, les cognitions et les fonctions neurovégétatives. En 2023, 280 millions de personnes en souffraient dans le monde, dont 5 % des adultes [OMS, 2023]. Ce trouble est souvent récurrent [APA, 2022].

2.1.1 Prévalence au Canada

En 2022, plus de 5 millions de Canadiens de 15 ans ou plus souffraient de troubles de l'humeur, d'anxiété ou liés à l'usage de substances [Statistiques Canada, 2022]. La prévalence des troubles dépressifs caractérisés sur 12 mois était alors de 7,6 % contre 4,7 % en 2012 [Statistiques Canada, 2022].

Priorités sociales

La santé mentale est au cœur des priorités de l'actuel gouvernement québécois. Le Plan d'action interministériel en santé mentale 2022-2026 - *S'unir pour un mieux-être collectif* vise à améliorer la santé mentale de la population et à faciliter l'accès à des soins et services de qualité pour les personnes aux prises avec des troubles de santé mentale et leurs proches [MSSS, 2022b]. Pour y arriver, le MSSS s'est doté du Cadre de référence du mécanisme d'accès en santé mentale (MASM) pour assurer l'équité dans l'accès aux services, garantir l'accès et la continuité des soins et des services, le plus près possible du milieu de vie de la personne, et améliorer l'expérience de la personne dans son parcours de soins en santé mentale [MSSS, 2022c], ainsi que de la Stratégie nationale de prévention du suicide 2022-2026 – *Rallumer l'espoir* visant à diminuer les tentatives de suicide, les idées suicidaires, la détresse et la mortalité par suicide au Québec [MSSS, 2022a].

À l'instar de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la communauté médicale et plusieurs spécialistes en santé mentale consultés reconnaissent que la dépression diminue la qualité de vie et augmente le risque de décès par suicide [Lam *et al.*, 2024; OMS, 2024; APA, 2022; VA/DoD, 2022b; RANZCP, 2022]. Les épisodes suicidaires sont d'ailleurs susceptibles de survenir à tout moment au cours de l'évolution des épisodes dépressifs caractérisés. Les facteurs de risque de suicide incluent les antécédents de

tentatives de suicide, le sexe masculin, le fait d'être célibataire ou de vivre seul, le désespoir et le trouble de personnalité limite [APA, 2022; INSPQ, 2024c; 2022]. Les personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé ont un risque de tentative de suicide cinq fois plus élevé que la population générale, et environ la moitié des suicides surviennent chez ces personnes [Lam *et al.*, 2024]. Au Canada, il y a environ 12 suicides par jour, soit 4 500 par année [Statistiques Canada, 2023].

Portrait au Québec

En 2022-2023, la prévalence de troubles anxiodépressifs chez les 18 à 64 ans était de 7,9 % [INSPQ, 2024b].

Selon l'INSPQ, en 2022, 1 102 personnes se sont enlevé la vie au Québec, soit un taux brut de suicide de 12,7 sur 100 000 personnes. Le taux ajusté d'hospitalisations pour tentative de suicide au Québec était de 41,7 sur 100 000 personnes [INSPQ, 2024c].

2.1.2 Physiopathologie du trouble dépressif caractérisé

La physiopathologie du trouble dépressif caractérisé reste partiellement élucidée. Une théorie bien documentée est l'hypothèse « monoamine » de la dépression, qui suggère un dérèglement des systèmes liés à la sérotonine, à la noradrénaline et à la dopamine. Bien que des preuves solides soutiennent le rôle des neurotransmetteurs monoamines, en particulier la sérotonine, dans la pathophysiologie du trouble dépressif caractérisé, une simple déplétion en monoamines n'explique pas entièrement cette pathologie [Dean *et al.*, 2021; Desfossés et Blier, 2021]. D'autres neurotransmetteurs, comme le γ -*aminobutyric acid* (GABA) et le glutamate, sont également impliqués. Les niveaux plasmatiques de GABA sont généralement diminués chez les personnes dépressives, et les médicaments qui augmentent l'activité GABA, comme les benzodiazépines, ne sont pas efficaces comme antidépresseurs. Les niveaux de glutamate chez les personnes dépressives montrent des résultats conflictuels, car ils sont tantôt élevés dans les régions subcorticales, tantôt diminués dans les régions frontales du cerveau [Dean *et al.*, 2021]. Au cours des années 1990, des modèles animaux de dépression ont montré que des médicaments efficaces tels que les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de recaptage de la sérotonine pouvaient aussi moduler les récepteurs NMDA [Desfossés et Blier, 2021].

2.1.3 Étiologie et comorbidités

La cause exacte des troubles dépressifs est inconnue, mais elle est probablement multifactorielle, comprenant des facteurs héréditaires et psychosociaux, des modifications des neurotransmetteurs et des altérations des fonctions neuroendocrines [Coryell, 2023]. La comorbidité avec d'autres conditions, souvent psychiatriques, est fréquente, y compris les troubles liés à l'usage d'une substance, les troubles anxieux, le trouble obsessionnel compulsif, l'anorexie mentale, la boulimie, le déficit de l'attention

avec ou sans hyperactivité et le trouble de la personnalité limite [APA, 2022; Lam *et al.*, 2024; 2022]. Il est aussi courant que d'autres conditions de santé physique telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le cancer et la douleur chronique soient présentes [Lam *et al.*, 2024; McIntyre *et al.*, 2023].

Bien que l'évaluation des déterminants sociaux et du contexte de vie soit essentielle pour une approche thérapeutique efficace, ces éléments ne sont pas toujours pris en considération dans le diagnostic, selon certaines parties prenantes consultées.

2.1.4 Symptomatologie

Les personnes atteintes de troubles dépressifs peuvent, entre autres, présenter une humeur triste, une diminution de la concentration, de la fatigue, des troubles du sommeil, une baisse de la libido, une diminution ou une augmentation de l'appétit qui peut se traduire ou non par un gain ou une perte de poids significatifs (5 % et plus) des troubles cognitifs et psychomoteurs et une perte d'intérêt ou de plaisir pour des activités dans lesquelles elle éprouvait du plaisir précédemment. Des idées suicidaires et d'autres symptômes psychiques comme l'anxiété et les attaques de panique sont également fréquents [Coryell, 2023; OMS, 2023; VA/DoD, 2022b].

Ce trouble doit être distingué d'autres conditions psychiatriques telles que le trouble bipolaire, le trouble de l'adaptation avec humeur dépressive et les troubles de l'humeur dus à des conditions médicales (p. ex. sclérose en plaques, accident vasculaire cérébral, hypothyroïdie) [APA, 2022; Thase et Connolly, 2024; 2022]. Certains cliniciens ont d'ailleurs noté une grande variabilité dans l'application des critères diagnostiques, ce qui rend parfois difficile la distinction entre un trouble d'adaptation et un trouble dépressif caractérisé léger. Le CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) souligne qu'il est essentiel d'inclure des conditions médicales ou des troubles mentaux présentant des symptômes dépressifs dans le diagnostic différentiel, tout en reconnaissant leur possible coexistence avec le trouble dépressif caractérisé [Lam *et al.*, 2024].

2.1.5 Besoins de santé et approche thérapeutique

Le rétablissement d'un trouble dépressif caractérisé repose sur un modèle de soins par étapes, en commençant par la personne elle-même et sa capacité à développer des stratégies d'autosoins²¹. Il a d'ailleurs été mentionné par des représentants de personnes aux prises avec un TDC que le quotidien de la personne et les ressources communautaires dont elle dispose exercent une influence majeure et bien souvent supérieure à celle des interventions par des professionnels de la santé.

Néanmoins il arrive que des interventions de niveaux supérieurs soient requises. Elles peuvent inclure des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques adaptées à la sévérité de la maladie, aux antécédents de traitement et aux préférences de la personne. Les interventions psychosociales ou psychothérapeutiques sont généralement

²¹ <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2021/21-914-15W.pdf> (consulté le 23 janvier 2025).

privilégiées en premier lieu, particulièrement pour les cas de légers à modérés comme un accompagnement en psychothérapie ou encore la prescription d'un traitement pharmacologique. Or, l'accès aux services liés à la santé mentale demeure difficile au Canada. Selon de récentes données canadiennes, près de 2,5 millions de personnes n'obtiennent pas les soins de santé mentale dont elles ont besoin [Association canadienne pour la santé mentale, 2024]. En 2022, le MSSS a signalé une augmentation du nombre des personnes en attente de soins et de services en santé mentale au Québec, avec des besoins croissants [MSSS, 2022c]. Bien que l'accès à ces services demeure une priorité gouvernementale, l'ampleur des besoins en santé mentale au Québec serait très élevée selon des parties prenantes consultées et l'information véhiculée dans les médias^{22,23} [Médecins québécois pour le régime public (MGRP), 2022]²⁴.

Bien que les antidépresseurs soient généralement administrés pour traiter les cas plus sévères, ils peuvent être envisagés, quel que soit le degré de sévérité [INESSS, 2024].

La réponse au traitement pharmacologique est généralement classée en fonction du degré d'amélioration par rapport au départ sur l'échelle d'évaluation de la dépression :

- Pas de réponse – Amélioration inférieure à 25 %;
- Réponse partielle – Amélioration de 25 à 49 %;
- Réponse – Amélioration de 50 % et plus, mais inférieure au seuil de rémission;
- Rémission – Score sur l'échelle d'évaluation de la dépression inférieur ou égal à un seuil spécifique qui définit la plage normale.

Selon le CANMAT, les objectifs du traitement sont la rémission des symptômes, le rétablissement fonctionnel, le fait de retrouver une qualité de vie et la prévention des récurrences, tout en s'assurant de la sécurité de la personne et de l'acceptabilité des traitements. La rémission des symptômes demeure une cible cruciale du traitement aigu, puisque les données signalent un risque plus faible de rechutes chez ceux qui ont atteint la rémission comparativement à ceux chez qui ce n'est pas le cas. Toutefois, le niveau de fonctionnement et la qualité de vie sont souvent considérés comme des objectifs encore plus importants à atteindre aux yeux des personnes traitées [Lam *et al.*, 2024], ce qui fait écho à ce que des parties prenantes consultées ont mentionné lors des consultations.

2.1.6 Complications et conséquences du trouble dépressif caractérisé

À l'instar de l'OMS qui estime que la dépression est une des principales causes d'invalidité [OMS, 2022], une étude récente sur la charge mondiale de morbidités entre 1990 et 2019 a classé les troubles dépressifs parmi les conditions les plus

²² <https://www.noovo.info/nouvelle/comment-trouver-psychologue-quebec.html> (consulté en décembre 2024).

²³ <https://www.journaldemontreal.com/2022/05/05/les-psys-du-prive-sont-debordés> (consulté en décembre 2024).

²⁴ Afin de trouver un professionnel de la santé mentale, consulter la page Web suivante à la section « Trouver de l'aide » : <https://www.ordrepsy.qc.ca/fr/contactez-nous> (consulté en décembre 2024).

incapacitantes, au 13^e rang parmi les 25 causes principales d'année de vie en santé perdues en 2019 et au 2^e rang des causes d'années perdues en raison d'une incapacité [Anon, 2022]. Selon l'OMS, la dépression représente à elle seule 4,3 % de la charge mondiale de morbidité et 11 % des années de vie vécues avec une incapacité. Les personnes souffrant d'un trouble dépressif caractérisé ont un risque de décès prématuré au moins 40 % plus élevé que la population générale, souvent en raison de problèmes de santé physique négligés et de suicides [OMS, 2022]. Par ailleurs, au Canada, en 2022-2023, la durée moyenne d'hospitalisation pour des problèmes de santé mentale ou d'utilisation de substances psychoactives était de 18,7 jours [Institut canadien d'information sur la santé, 2024].

2.2 Dépression réfractaire aux traitements

Bien que plusieurs traitements pharmacologiques de première intention soient disponibles pour traiter le trouble dépressif, environ 21,7 % des personnes aux prises avec cette condition ne répondent pas à au moins deux antidépresseurs de classes différentes [CDA-AMC, 2024].

Le DSM-5-TR ne définit pas la dépression réfractaire aux traitements [APA, 2022], et il n'existe pas de consensus universel pour définir celle-ci. La DRT est généralement reconnue par les auteurs des guides de pratique retenus comme une absence de réponse à au moins deux antidépresseurs pris à une dose thérapeutique et pendant une durée jugée cliniquement adéquate [Yroni et al., 2024; Moeller et al., 2022; VA/DoD, 2022b; RANZCP, 2022; Swainson et al., 2021]. Selon Thase et Connolly, la définition de la dépression résistante au traitement est compliquée par l'absence de consensus dans la description des réponses aiguës aux antidépresseurs [2024]. Le CANMAT souligne aussi que la définition de la DRT est critiquée par la communauté médicale, car elle néglige les traitements psychologiques ou de neurostimulation. Les parties prenantes consultées estiment d'ailleurs qu'une DRT ne peut être diagnostiquée sans une période de psychothérapie, malgré les problèmes d'accès à celle-ci au Québec. Un autre problème de la définition actuelle vient du fait qu'elle néglige les stratégies complémentaires et que le changement d'antidépresseur est la stratégie initiale privilégiée [Lam et al., 2024; Dodd et al., 2021].

L'absence de réponse aux traitements antidépresseurs, aux thérapies somatiques ou aux psychothérapies reflète souvent la présence d'autres facteurs – une résistance biologique, une erreur diagnostique, les limites des thérapies actuelles, des variables psychosociales, des antécédents d'exposition à de mauvais traitements ou à des abus durant l'enfance, l'insatisfaction au travail, des troubles de la personnalité, des troubles mentaux et physiques comorbides, une consommation de substances ou la non-observance au traitement [Dodd et al., 2021]. De plus, le terme « échec » n'est pas souvent défini ou est défini différemment d'une étude à l'autre, et il ne tient pas compte d'une réponse partielle ou de symptômes résiduels, alors que le terme « résistant » a une connotation négative qui suggère de la futilité et peut décourager les personnes et les cliniciens de poursuivre les interventions thérapeutiques [Lam et al., 2024]. Ainsi, un

consensus international a introduit le terme « dépression difficile à traiter » (DDT) plutôt que DRT [McAllister-Williams *et al.*, 2020]. Beaucoup considèrent que le terme DRT manque d'empathie et suggère une attitude défaitiste à l'égard du traitement, alors que DDT est perçu comme un concept plus ouvert qui pourrait favoriser une approche collaborative entre médecin, patient et équipe de soins ou membres de la famille pour surmonter les difficultés. La perspective large englobée par la mention DDT permet de se concentrer sur les prochaines étapes du traitement et offre une plus grande marge de manœuvre que le terme DRT. Elle permet notamment d'aborder d'autres facteurs qui pourraient influencer sur les résultats de la thérapie [McAllister-Williams *et al.*, 2020]. D'ailleurs, selon le CANMAT, les personnes atteintes de dépression préfèrent le terme DDT qui est considéré comme plus solidaire, collaboratif et porteur d'espoir comparativement à DRT [Lam *et al.*, 2024].

Questionnés sur la définition de la DRT et sa représentativité en fonction de leur pratique, les psychiatres consultés ont rapporté qu'en pratique les traitements de 2^e voire 3^e intention sont envisagés chez les personnes dont la dépression est hautement réfractaire, souvent après une dizaine d'échecs thérapeutiques en plusieurs années. La durée moyenne est souvent comprise entre 6 et 7 ans. Citant les résultats de l'étude STAR*D, certains cliniciens ont rapporté qu'après quatre essais thérapeutiques pouvant inclure une psychothérapie, il est peu probable d'obtenir une réponse avec un traitement antidépresseur supplémentaire. Par ailleurs, les essais pharmacologiques additionnels sont longs et décourageants pour les usagers.

Un autre aspect qu'il est déterminant de considérer dans le tableau clinique de la DRT est le nombre d'échecs thérapeutiques ou psychothérapeutiques dans l'épisode dépressif actuel. Cependant, il est souvent difficile, à l'anamnèse, d'avoir une vue d'ensemble des essais et échecs ainsi que d'évaluer la qualité de la psychothérapie reçue, le cas échéant. Le fait d'avoir bien répondu aux traitements lors d'épisodes dépressifs antérieurs ne garantit pas que la personne répondra au traitement lors d'un éventuel épisode dépressif subséquent. Par ailleurs, un trouble dépressif caractérisé sévère au moment du diagnostic serait un important facteur pronostique de la DRT, et les épisodes de DRT sont généralement plus longs que les épisodes de dépression non réfractaire.

Enfin, selon certaines parties prenantes consultées, les épisodes de dépression réfractaire durent généralement plus longtemps que les épisodes de dépression non réfractaire, qui varient entre 6 à 12 mois. Par contre, il existe très peu de données scientifiques sur l'évolution naturelle d'un épisode dépressif.

2.2.1 Prévalence au Canada

Une étude rétrospective canadienne portant sur 1 212 personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé a rapporté que 21,7 % d'entre elles étaient considérées comme présentant une résistance au traitement, avec une prévalence de 13 % au Québec, ce qui est plus faible que la moyenne nationale [Rizvi *et al.*, 2014]. Les psychiatres consultés estiment que ce chiffre est très faible par rapport à leur expérience clinique.

De plus, les données disponibles sur la prévalence de la DRT au Canada ou au Québec sont assez variables. Citant la mise à jour de [l'étude STAR*D](#), réalisée entre 2019 et 2022 aux États-Unis, les cliniciens ont mentionné que seulement un tiers des personnes répondraient au traitement après quatre essais thérapeutiques, et que beaucoup d'entre elles rechutent. Toutefois, les psychiatres interpellés reconnaissent un biais, considérant qu'ils ne sont pas des cliniciens de première ligne et que les personnes qu'ils traitent sont toutes ou presque des personnes atteintes de la DRT. De l'avis d'autres parties prenantes pratiquant davantage en première ligne, considérer que l'état d'un tiers des personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé va évoluer vers une DRT est probablement surestimé. Le pourcentage 13 % leur apparaît plus réaliste, bien qu'il soit très difficile de se prononcer, selon elles. Il a aussi été souligné qu'il y a possiblement une sous-estimation du nombre de cas de DRT (diagnostiqués selon une définition stricte) suivis exclusivement en médecine familiale (avec ou sans support psychothérapeutique), et ce, en raison des enjeux associés à l'accès en psychiatrie.

2.2.2 Étiologie et comorbidités

Selon l'information tirée de la littérature, les facteurs de risque de DRT incluent l'âge avancé, le sexe féminin, un trouble dépressif de sévérité élevée au départ ou depuis plusieurs années, des symptômes anxieux concomitants et un faible niveau socioéconomique [McIntyre *et al.*, 2023]. De plus, les personnes qui présentent des épisodes dépressifs caractérisés avec d'autres troubles concomitants vivent souvent une évolution plus réfractaire [APA, 2022].

Les spécialistes en psychiatrie consultés distinguent les comorbidités des facteurs de risque de complication en DRT. La composante bipolaire ou la consommation de substances peuvent être considérées comme des conditions concomitantes au même titre que les problèmes cardiaques ou l'obésité sont des comorbidités physiques qui compliquent la prise en charge des personnes. Cependant, l'anxiété, le stress ou l'insomnie sont plutôt des symptômes ou des facteurs de risque d'évolution vers une DRT. La durée de l'épisode actuel et le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs sont aussi des facteurs de risque très importants, tout comme le manque d'observance des traitements, les facteurs psychosociaux, les contraintes d'accès à la psychothérapie et les troubles de la personnalité. Toutefois, il a été mentionné par des parties prenantes consultées qu'il est très compliqué d'établir une liste exhaustive de facteurs de risque d'évolution vers une DRT considérant la grande variabilité de profils cliniques parmi les personnes qui subissent un épisode dépressif.

2.2.3 Complications, pronostic et conséquences

Le taux de suicide (idée suicidaire et tentative de suicide), y compris de décès par suicide, est plus élevé chez les personnes atteintes de la DRT. Cette condition augmente le recours aux soins de santé et les coûts associés, ainsi que les coûts indirects liés à la détérioration du fonctionnement psychosocial, un besoin accru pour des prestations

d'invalidité, l'absentéisme au travail et l'impact négatif sur la vie professionnelle [McIntyre *et al.*, 2023; Demyttenaere et Van Duppen, 2019].

Selon les parties prenantes consultées, l'impact fonctionnel d'une DRT est un élément important. De nombreuses personnes perdent leur emploi et développent d'autres problèmes de santé liés à la détérioration de leur capacité fonctionnelle (p. ex. l'obésité). Une dépression qui se perpétue peut entraîner des arrêts de travail prolongés, une incapacité à retrouver un emploi et des relations difficiles avec le travail, conduisant ainsi à une marginalisation et une perte de crédibilité de la personne auprès des services sociaux et de l'entourage. En ce sens, les effets de la DRT peuvent devenir des causes et entretenir un cercle vicieux. La famille et les proches aidants subissent également des répercussions émotionnelles, professionnelles et financières qui peuvent entraîner des besoins en termes de ressources psychosociales.

2.2.4 Besoins de santé et approches thérapeutiques disponibles

Chez les personnes souffrant de la DRT, des combinaisons de traitements pharmacologiques peuvent être tentées. Selon une méta-analyse portant sur des ECRA qui ont comparé des associations d'antidépresseurs à des antidépresseurs en monothérapie, l'association d'antidépresseurs est associée à de meilleurs résultats de traitement, sans différence significative concernant l'innocuité [Henssler *et al.*, 2022]. C'est aussi l'avis du CANMAT qui mentionne également que les ECRA qui comparent un changement d'antidépresseur à l'ajout d'un nouvel antidépresseur rapportent que les stratégies d'association d'antidépresseurs connaissent de meilleurs résultats cliniques et ont une tolérance similaire [Lam *et al.*, 2024]. Par ailleurs, des données récentes appuient l'usage d'approches interventionnelles telles que l'électroconvulsivothérapie (ECT) et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) [Havlik *et al.*, 2024]. Toutefois, de l'avis de cliniciens consultés, les options thérapeutiques sont rapidement épuisées, ce qui laisse les personnes dans le désarroi en cas d'échec.

Les spécialistes en psychiatrie consultés estiment que la rémission n'est pas un objectif réaliste pour la majorité des personnes atteintes de la DRT. Le contrôle/stabilisation des symptômes est privilégié, puisque cela permet de réduire le risque de rechute. D'ailleurs, la majorité des études se concentrent sur la sévérité des symptômes, voire la réponse, plutôt que la rémission. Bien que, idéalement, la rémission est souhaitée pour ces personnes, une réduction significative des symptômes peut améliorer la qualité de vie de celles qui souffrent d'une DRT. Un rétablissement fonctionnel sans rémission demeure très pertinent d'un point de vue clinique, d'après les perspectives recueillies. En effet, une amélioration des symptômes peut permettre à certains usagers de retrouver une vie normale, ou presque, avec un emploi, des activités de bénévolat ou toute activité sociale qui leur permet de reprendre goût à la vie. La modulation des objectifs thérapeutiques en discutant avec la personne est aussi importante, selon les parties prenantes consultées. Le rétablissement fonctionnel est considéré comme un idéal à atteindre, mais il est difficile à quantifier à court terme. Les parties prenantes consultées ont souligné que le rétablissement fonctionnel prend du temps et pourrait être évalué durant plusieurs mois plutôt qu'après quelques semaines de traitement.

Selon les dernières recommandations du CANMAT sur le trouble dépressif, les traitements de neuromodulation sont habituellement recommandés pour les personnes atteintes d'une DRT après l'échec des traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques de première intention. La neurostimulation modifie l'activité du système nerveux central via la stimulation électrique ou magnétique du cerveau. Les traitements de neurostimulation non effractifs incluent l'ECT et la SMTr, tandis que d'autres, qui sont des interventions invasives, nécessitent le placement d'électrodes par chirurgie, comme le stimulateur du nerf vague ou la stimulation cérébrale profonde. Sauf dans des situations plus urgentes, la SMTr est généralement recommandée avant l'ECT, car elle permet aux personnes de continuer à travailler durant les périodes de traitement [Lam *et al.*, 2024]. Plusieurs guides de pratique clinique recommandent également de considérer la kétamine comme traitement d'appoint pour des adultes qui ont reçu un diagnostic de dépression majeure unipolaire réfractaire aux traitements [Lam *et al.*, 2024; Yroni *et al.*, 2024; VA/DoD, 2022b; Swainson *et al.*, 2021]. Chaque intervention de deuxième intention ou plus comporte des particularités avec ses avantages et inconvénients, qui sont décrits sommairement ci-dessous. Au cœur de l'évaluation, les particularités et enjeux associés à la kétamine sur les plans clinique, organisationnel et économique sont décrits de façon plus détaillée dans les sections suivantes (sections [3](#) à [5](#)).

2.2.4.1 Stimulation magnétique transcrânienne répétée

La stimulation magnétique transcrânienne répétée est une technique non invasive de neuromodulation qui utilise des impulsions électromagnétiques pour traiter des troubles mentaux, y compris la dépression résistante aux traitements. Approuvée au Canada depuis 2002, la SMTr ne provoque pas de convulsions et ne nécessite pas d'anesthésie générale. Les protocoles varient selon la région du cerveau ciblée et la fréquence des séances. Le traitement standard comprend de 20 à 30 séances réparties sur 4 à 6 semaines, avec des séances de maintien possibles pour prévenir les rechutes. Les effets secondaires courants incluent des douleurs au cuir chevelu et des maux de tête, mais ils sont généralement transitoires. La SMTr est associée à des taux de réponse de 40 à 50 % chez les personnes atteintes de dépression résistante. L'[annexe II](#) du présent document contient plus de détails sur ce mode d'intervention.

2.2.4.2 Électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie utilise un stimulus électrique pour provoquer une brève crise généralisée, soit une convulsion de courte durée dans le cerveau, après anesthésie générale. C'est un traitement administré depuis de nombreuses années contre la dépression résistante aux traitements, bien qu'il soit associé à un taux élevé de rechute et à des effets indésirables cognitifs. En général, de 6 à 12 séances sont nécessaires, avec des séances d'entretien possibles. Les effets indésirables incluent de la confusion, des céphalées et des douleurs musculaires, mais ils sont généralement transitoires. Une stratégie de maintenance est souvent nécessaire pour prévenir les rechutes. Plus de détails sur ce mode d'intervention sont disponibles à l'[annexe II](#) du document.

2.2.5 Portrait de l'utilisation des interventions de neurostimulation au Québec

Selon l'INSPQ, en 2020, une cinquantaine d'établissements québécois offraient l'ECT au Québec sous l'autorité de départements de psychiatrie. Selon les données de la RAMQ, plus de 11 000 séances d'ECT ont été tenues au Québec du 1^{er} avril 2023 au 31 mars 2024. Il est estimé que, en moyenne, sur les 900 000 personnes traitées pour des troubles de santé mentale chaque année au Québec, 0,09 % auraient reçu de l'ECT²⁵. Selon l'INSPQ, les troubles affectifs dont le trouble dépressif caractérisé constitue la principale indication de l'ECT correspondaient en 2020 aux trois quarts des diagnostics notés au moment du traitement [INSPQ, 2021]. De plus, l'utilisation de l'ECT est variable selon les régions du Québec qui se situe parmi les provinces canadiennes et les pays du monde qui ont le moins recours à ce traitement [INSPQ, 2024a].

Comme le révèlent les plus récentes données clinico-administratives disponibles pour l'année financière 2023-2024, l'ECT et la SMTr sont offertes respectivement dans 14 (78 %) et 7 régions sociosanitaires (39 %) sur un total de 18 régions. Un portrait de l'utilisation de l'ECT est présenté à la section 5.1 - données clinico-administratives. Quant au portrait de la SMTr, il sera présenté dans l'avis de l'INESSS qui sera publié ultérieurement en 2025.

De l'avis de parties prenantes consultées, l'accès aux ECT requiert un important plateau technique qui est très souvent limitatif et qui ne permet pas de répondre aux besoins, d'autant que les besoins pour des séances d'ECT sont croissants et que la capacité maximale des établissements est déjà atteinte, voire dépassée selon des avis recueillis. Non seulement les techniques de neuromodulation ne sont pas offertes partout, mais, même lorsque c'est le cas, de longues listes d'attente de plusieurs semaines, voire plusieurs mois, en limitent l'accès pour des personnes qui doivent recevoir leur traitement sur une base régulière. Le choix d'une option plutôt que d'une autre est donc parfois fait en fonction de sa disponibilité plutôt qu'en fonction de la meilleure option clinique possible. Il demeure capital que cela reste un choix libre et éclairé avec un droit de refus pour la personne, selon les avis colligés. Les problèmes de disponibilité des traitements amènent parfois les personnes à recevoir la neuromodulation très loin de chez elles, ce qui est coûteux sur le plan financier en plus de générer des émissions de gaz à effet de serre. De plus, ces déplacements entraînent aussi des répercussions sur le bien-être et le confort des usagers qui se trouvent souvent seuls entre les traitements. Par ailleurs, selon les parties prenantes consultées, rares sont les personnes en région qui ont eu accès à une psychothérapie avant d'avoir recours à la neuromodulation, notamment en raison d'enjeux d'accessibilité ou d'enjeux financiers.

²⁵ <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1948300/depression-troubles-bipolaire-electrodes-convulsion-psychiatrie>

PRINCIPAUX CONSTATS

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles.

Les constats et enjeux suivants au regard des considérations populationnelles ont été soulevés :

- Les troubles dépressifs, en constante augmentation, sont une des principales causes de perte de la qualité de vie, de la productivité et de décès par suicide.
- Entre 6 et 55 % des personnes souffrant d'un trouble dépressif caractérisé ne répondent pas aux traitements de première et de deuxième intention. Malgré le possible biais lié au fait qu'ils traitent surtout des personnes atteintes de la DRT, il y aurait, selon les psychiatres consultés, seulement un tiers des personnes qui répondraient au traitement après quatre essais thérapeutiques. Une possible sous-estimation du nombre de cas de DRT (définition stricte) traités exclusivement en médecine familiale (avec ou sans soutien psychothérapeutique) a aussi été soulignée, et ce, en raison des enjeux d'accès en psychiatrie.
- La définition de la dépression réfractaire aux traitements généralement employée en recherche et par les sociétés savantes correspond à un échec à au moins deux essais d'antidépresseurs à dose thérapeutique pour une durée adéquate. Cette définition ne tient pas compte des interventions non pharmacologiques, d'une réponse partielle, de symptômes résiduels, ni de l'histoire des essais et échecs pharmacologiques. En pratique, les personnes prises en charge par les psychiatres pour des interventions de 2^e ou 3^e intention ont souvent une dépression hautement réfractaire aux traitements, soit un épisode dépressif qui dure depuis de nombreuses années et qui ont parfois vécu jusqu'à une dizaine d'échecs thérapeutiques.
- Les déterminants sociaux et le contexte de vie sont peu considérés dans le diagnostic de trouble dépressif caractérisé et de DRT, alors qu'ils ont une influence majeure.
- Bien que non exhaustifs, les éléments suivants peuvent constituer des facteurs pronostiques de la DRT, ou complexifier sa prise en charge :
 - Lien avec le trouble dépressif majeur : sévérité observée au diagnostic, nombre d'échecs thérapeutiques, nombre d'épisodes dépressifs antérieurs, faible observance du traitement

- Lien avec la condition de santé de la personne : conditions psychiatriques concomitantes (p. ex. composante bipolaire, trouble de la personnalité, trouble lié à l'usage de substances ou d'alcool), comorbidités physiques (p. ex. comorbidités cardiaques)
- Lien avec les facteurs sociaux ou l'accès aux ressources : facteurs sociaux difficiles à modifier, difficulté d'accès aux ressources psychosociales et communautaires
- La DRT accentue les conséquences du trouble dépressif caractérisé, notamment pour :
 - La personne : diminution de la qualité de vie et de l'état fonctionnel, y compris au travail, augmentation des idées suicidaires et des décès par suicide, marginalisation, morbidité accrue, polymédication
 - Les proches : fardeau émotionnel, conséquences sur la vie professionnelle et les finances, les responsabilités familiales et sociales, besoin de ressources psychosociales
 - Le système de santé et de services sociaux : augmentation du nombre des visites médicales ou à l'urgence et des hospitalisations
 - La société : impact économique (voir section 5)
- L'ampleur des besoins de santé est significative. Les chances de réponse à un traitement diminuent avec chaque échec thérapeutique.
- L'accès aux interventions de neuromodulation est hétérogène au Québec. L'ECT est offerte dans 14 régions socio-sanitaires (78 %) et la SMTr dans 7 régions (39 %). Les listes d'attente de plusieurs semaines, jugées inacceptables, sont problématiques puisque les traitements doivent être réguliers pour être efficaces. Les problèmes de disponibilité obligent parfois les gens à de longs déplacements et ils se retrouvent souvent seuls entre les traitements, ce qui est coûteux sur le plan financier et en matière de bien-être, en plus d'avoir un impact environnemental.

3 KÉTAMINE ET DÉPRESSION RÉFRACTAIRE AUX TRAITEMENTS

Au Canada, et ailleurs à travers le monde, la kétamine est indiquée comme anesthésique unique pour effectuer des actes diagnostiques et chirurgicaux. Bien que particulièrement adaptée aux interventions de courte durée, la kétamine permet également, grâce à l'administration de doses répétées, d'obtenir une anesthésie prolongée. Elle est aussi indiquée comme agent d'induction avant l'administration d'autres anesthésiques généraux ou comme adjuvant aux anesthésiques de faible puissance, tel le protoxyde d'azote [SteriMax Inc., 2023]. Depuis quelques années, la kétamine est aussi utilisée hors indication, entre autres pour traiter la DRT et la douleur chronique [Savić Vujović *et al.*, 2023]. L'eskétamine (Spravato^{MC}), l'énantiomère S de la kétamine, s'administre par voie intranasale et est indiqué au Canada chez les adultes atteints d'un trouble dépressif caractérisé « qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par des antidépresseurs différents (chacun ayant été administré à une dose et pendant une durée adéquate) durant l'épisode dépressif modéré à sévère en cours ». Ce médicament n'est toutefois pas inscrit aux listes de médicaments, l'INESSS, à l'instar de l'Agence des médicaments du Canada, n'ayant pas reconnu sa valeur thérapeutique lors de son évaluation en 2020 [CDA-AMC, 2020; INESSS, 2020].

L'usage de la kétamine en cas de DRT découle d'études réalisées au cours des vingt dernières années. Plusieurs sociétés savantes spécialisées en psychiatrie soutiennent son usage dans les cas de dépression majeure unipolaire réfractaire aux traitements chez l'adulte [Lam *et al.*, 2024; Yroni *et al.*, 2024; VA/DoD, 2022b; Swainson *et al.*, 2021]. En plus de se développer dans certains hôpitaux, au Québec (détails [section 4.4](#)) et ailleurs en Occident, cette pratique s'est aussi étendue aux cliniques privées. Aux États-Unis, le marché des cliniques de kétamine est en croissance, avec 500 à 750 cliniques actives, et une valeur estimée à 3,41 milliards de dollars en 2023 [Megli, 2024; Grand View Research, 2023]. L'utilisation de kétamine à domicile sans surveillance clinique soulève des inquiétudes de sécurité, 55 % des utilisateurs à domicile aux États-Unis ayant rapporté des surdosages accidentels ou intentionnels [Laise, 2024]. Au Canada, le marché des cliniques privées de perfusion de kétamine est moins documenté, mais des cliniques existent au Québec, en Ontario, en Saskatchewan et en Colombie-Britannique²⁶.

²⁶ Exemples repérés : <https://fieldtriphealth.ca/in-person-assisted-therapy/#> ; <https://thelinden.ca/> ; <https://katakanada.org/ketamine-clinic-provider-directory/> ; <https://torontoketamineclinic.com/> ; (sites Web consultés le 17 octobre 2024).

3.1 Propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la kétamine

La kétamine, développée dans les années 1960 à partir d'un dérivé de la phéncyclidine et introduite comme agent anesthésique en 1970 [Savić Vujović *et al.*, 2023; Desfossés et Blier, 2021], peut induire une analgésie, une sédation et une amnésie, avec un effet minimal sur les systèmes cardiorespiratoires [Li *et al.*, 2011].

La kétamine disponible sur le marché est un mélange racémique 1:1 de deux énantiomères, la S-kétamine (eskétamine) et la R-kétamine. Selon des études *in vitro*, la kétamine et l'eskétamine sont métabolisées principalement en norkétamine dans le foie par les enzymes du cytochrome P450, notamment le CYP2B6 et le CYP3A4 [Langmia *et al.*, 2022; Andrade, 2017; Hijazi et Bouliou, 2002].

L'eskétamine, plus active, a une affinité quatre fois plus grande pour le récepteur NMDA. C'est un analgésique deux fois plus puissant avec moins d'effets psychomimétiques que la R-kétamine [Thase et Connolly, 2024; Savić Vujović *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2011]. La kétamine, très liposoluble, a un début d'action rapide, passant facilement des barrières lipidiques telles que la barrière hématoencéphalique [Savić Vujović *et al.*, 2023].

Selon l'information tirée de la monographie pour l'indication en anesthésie, la voie d'administration intraveineuse a une biodisponibilité de 99 %, tandis que celle des voies intramusculaire et sous-cutanée varie entre 64 et 95 %. D'après une autre étude de pharmacocinétique portant sur des personnes atteintes de la DRT, la biodisponibilité de la kétamine après l'administration IM ou SC est d'environ 64 %, avec une demi-vie terminale de 6,4 minutes [Abuhelwa *et al.*, 2022]. Après l'injection d'un bolus intraveineux (en contexte d'une anesthésie et non DRT), la concentration plasmatique maximale est atteinte en 60 secondes, avec une durée d'action de 10 à 15 minutes.

La pharmacocinétique d'une perfusion IV en contexte de DRT est différente de celle d'un bolus utilisé en anesthésie. La courte durée d'action s'explique par la redistribution rapide du médicament dans d'autres tissus périphériques à haut contenu lipidique, tels que les tissus adipeux ou les muscles squelettiques, ce qui résulte en une demi-vie de distribution de 7 à 11 minutes. La voie intranasale permet une absorption systémique rapide grâce à la forte vascularisation et la perméabilité de la muqueuse nasale.

La kétamine est principalement métabolisée par N-déméthylation par le cytochrome P450 (CYP 3A4), et, dans une moindre mesure, par le CYP2B6, produisant la norkétamine, le principal métabolite actif. Ce dernier est moins puissant que la kétamine et il est transformé par hydroxylation et conjugaison en métabolites inactifs hydrophiles pour la plupart excrétés dans l'urine [Chrenek *et al.*, 2023; Savić Vujović *et al.*, 2023; Lavender *et al.*, 2020; Dore *et al.*, 2019]. Selon la monographie canadienne, à la suite d'une administration de kétamine à raison de 2 mg/kg par voie IV, en moyenne 91 % de la dose est excrétée dans l'urine et 3 % dans les fèces [SteriMax Inc., 2023].

Le mécanisme d'action de la kétamine en cas de dépression n'est pas entièrement compris. Toutefois, les données chez l'animal et l'humain indiquent que plusieurs récepteurs participeraient à l'action antidépressive de ce médicament [Thase et Connolly, 2024; Zanos *et al.*, 2018]. Le principal mode d'action serait l'inhibition du récepteur

NMDA dans le cortex cérébral et le système limbique [Desfossés et Blier, 2021; Larocque et Gosselin, 2013]. Le NMDA est l'un des trois récepteurs du glutamate, qui est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central [Larocque et Gosselin, 2013]. Il n'est toutefois pas établi que cet antagonisme du récepteur NMDA confère une activité antidépressive à la kétamine [Thase et Connolly, 2024]. D'autres antagonistes NMDA, comme la mémantine, n'ont pas montré d'efficacité dans le traitement de la DRT, ce qui suggère que d'autres facteurs participent probablement au mécanisme antidépresseur de la kétamine [Thase et Connolly, 2024; Dean *et al.*, 2021].

Une hypothèse est que le blocage des récepteurs NMDA sur les neurones inhibiteurs GABA entraîne un pic de glutamate, activant les récepteurs AMPA (*2-amino-3-(5-méthyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl) propanoic acid*) et favorisant une augmentation de la neuroplasticité [Garel *et al.*, 2023; Dean *et al.*, 2021] avec des niveaux augmentés de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) et l'activation du récepteur TrkB (*tropomyosin receptor kinase B*) [Savić Vujović *et al.*, 2023; Dean *et al.*, 2021]. La kétamine pourrait ainsi réduire et inverser les changements liés au stress, diminuer l'inflammation et altérer les dynamiques neuronales [Garel *et al.*, 2023].

La kétamine agit également comme agoniste des récepteurs des opioïdes, ce qui explique son efficacité en cas de douleur aiguë [Thase et Connolly, 2024; Dean *et al.*, 2021]. La voie mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) participerait aussi possiblement au mécanisme d'action de la kétamine en cas de dépression. En effet, dans un modèle animal, l'activation de cette voie par la kétamine a résulté en un effet antidépresseur et la formation de synapses dans le cortex préfrontal, alors que son inhibition a annulé cette réponse [Dean *et al.*, 2021]. Enfin, la kétamine agirait aussi sur les récepteurs muscariniques, sigma et dopaminergiques (D2) [Larocque et Gosselin, 2013].

Par ailleurs, il a été démontré chez l'humain que la kétamine est un agent anesthésique dissociatif, c'est-à-dire qu'il produit un sentiment de déconnexion entre le corps et l'esprit. À dose subanesthésique IV, les effets psychoactifs incluent la dissociation (distorsion des stimuli visuels, auditifs ou somato-sensoriels, altération de la perception de soi ou du temps), les effets psychomimétiques positifs (désorganisation conceptuelle, hallucinations, suspicion, pensées inhabituelles) et des effets psychomimétiques négatifs (émoussement affectif, retrait émotionnel, retard moteur) [Zanos *et al.*, 2018]. Lorsque de 10 à 25 % de la dose anesthésique est administrée (bolus IV), les effets psychédéliques de la kétamine peuvent survenir aussi tôt que 30 secondes après une injection IV, ou 2 à 4 minutes suivant une administration IM [Lavender *et al.*, 2020]. Lorsqu'un inhibiteur du CYP3A4 est administré en même temps que la kétamine (p. ex. ritonavir, clarithromycine, jus de pamplemousse), il peut ralentir le métabolisme de la kétamine, augmentant ainsi sa concentration dans le sang et prolongeant ses effets indésirables (p. ex. effets psychomimétiques) [Langmia *et al.*, 2022]. Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire, le cas échéant.

Selon des spécialistes en psychiatrie consultés, la kétamine (tout comme l'eskétamine) est la seule option thérapeutique qui cible spécifiquement le récepteur NMDA parmi les traitements antidépresseurs disponibles au Canada. Outre le mode d'action décrit selon

un modèle biomédical (détails [section 3.6.1](#)), il est également possible que l'expérience subjective issue de l'effet dissociatif associé à la kétamine puisse contribuer à l'effet bénéfique observé chez certaines personnes souffrant de DRT.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Les constats et enjeux suivants au regard des considérations cliniques et socioculturelles ont été soulevés :

- Au Canada, la kétamine, composée de deux énantiomères, la S-kétamine (eskétamine) et la R-kétamine, est indiquée comme anesthésique.
- Aucun pays n'a homologué la kétamine pour le traitement d'appoint de la DRT. Seule l'eskétamine (énantiomère S) possède cette indication au Canada, mais ni l'INESSS ni l'Agence des médicaments du Canada (AMC) n'a reconnu sa valeur thérapeutique – cet énantiomère n'est pas inscrit aux listes de médicaments.
- La kétamine est métabolisée principalement par le CYP3A4 dans le foie.
- La physiopathologie du trouble dépressif caractérisé est multifactorielle; elle comprend des facteurs héréditaires, psychosociaux, environnementaux, biochimiques et génétiques.
- Le mécanisme d'action exact de la kétamine dans les cas de dépression demeure incertain chez l'humain. Même si l'effet dissociatif pourrait contribuer à son efficacité chez certaines personnes; les données scientifiques sont toutefois insuffisantes, pour l'instant, pour statuer à ce sujet.

3.2 Efficacité de la kétamine en contexte de dépression réfractaire aux traitements

3.2.1 Appréciation par les auteurs des guides de pratique clinique

Selon le CANMAT, un niveau de preuve scientifique élevé appuie l'efficacité de la kétamine IV en dose unique comme antidépresseur [Lam *et al.*, 2024; Swainson *et al.*, 2021]. Les auteurs rapportent également que des études récentes ont démontré l'efficacité d'injections répétées de kétamine IV, selon un niveau de preuve de modéré à élevé [Lam *et al.*, 2024]. Pour arriver à ce constat, les auteurs se sont basés sur 11 revues systématiques avec méta-analyse (RS-MA) synthétisant les résultats d'études de type ECRA qui ont étudié différentes formes de kétamine, comparativement à différents comparateurs, et administrées en dose unique ou répétée [Dean *et al.*, 2021;

Xiong *et al.*, 2021; Marcantoni *et al.*, 2020; McIntyre *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2016; Kishimoto *et al.*, 2016; Caddy *et al.*, 2015; Coyle et Laws, 2015; Lee *et al.*, 2015; McGirr *et al.*, 2015; Romeo *et al.*, 2015]. L'atténuation des idées suicidaires associée à la kétamine en fait un traitement particulièrement prometteur selon cette organisation [Lam *et al.*, 2024; Swainson *et al.*, 2021]. Toutefois, les auteurs considèrent que le potentiel d'effets indésirables et les contraintes organisationnelles liées à son usage (p. ex. personnel et infrastructures nécessaires, durée des traitements et de la période de surveillance post administration) freinent son usage en première intention. C'est pourquoi la kétamine IV est recommandée en traitement de deuxième intention chez les personnes atteintes de la DRT [Lam *et al.*, 2024]. Les recommandations du CANMAT sont soutenues par l'Agence française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie (AFPBN) qui considère aussi la kétamine IV en traitement de deuxième intention en raison, notamment, de l'absence d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la dépression majeure ou de la DRT [Yrondi *et al.*, 2024]. Selon les résultats de plusieurs ECRA et RS-MA [Bahji *et al.*, 2021; Fava *et al.*, 2020; Kryst *et al.*, 2020; McIntyre *et al.*, 2020; Wilkinson *et al.*, 2018; Singh *et al.*, 2016; Murrrough *et al.*, 2015; Murrrough *et al.*, 2013], ces auteurs considèrent qu'un niveau de preuve scientifique de modéré à élevé appuie l'efficacité de la kétamine IV en contexte de DRT [Yrondi *et al.*, 2024]. Le guide américain du VA/DoD a également émis une recommandation en faveur de l'usage de la kétamine IV pour le traitement des personnes souffrant de la DRT [VA/DoD,2022b], appuyée par des données des mêmes RS-MA que les autres organisations citées précédemment [Kryst *et al.*, 2020; Papakostas *et al.*, 2020; Fond *et al.*, 2014]. Toutefois, en raison du risque de biais significatif dans certaines études, le potentiel d'effets indésirables, les contraintes organisationnelles associées au traitement et le manque de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de la kétamine IV à long terme en contexte de DRT, la force de la recommandation attribuée par les auteurs est faible [VA/DoD,2022b].

Cependant, le groupe danois a émis une recommandation en défaveur de l'usage de la kétamine IV pour traiter la DRT en traitement d'appoint aux antidépresseurs de première intention [Moeller *et al.*, 2022]. Même si les résultats de deux études de type ECRA [Ionescu *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2016] et de la RS-MA réalisée par les auteurs suggèrent que l'administration de la kétamine est associée à une augmentation statistiquement significative du taux de rémission en fin de traitement, comparativement à un placebo, leur confiance envers les données probantes est limitée. En effet, en raison du peu d'études et du peu de participants dans chacune des études disponibles au moment de leur évaluation, un niveau de preuve faible est attribué à l'efficacité de la kétamine concernant la rémission des personnes atteintes de la DRT. Les auteurs soulignent aussi que les résultats sur la diminution des symptômes dépressifs sont inconsistants et qu'aucune étude n'a examiné les effets cliniques ou l'innocuité à long terme [Moeller *et al.*, 2022]. Ainsi le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable au traitement en contexte de DRT, selon eux.

Parmi les lignes directrices, les guides de pratique clinique et les protocoles retenus dans les travaux, sept rapportent qu'une perfusion unique de kétamine IV a des effets

antidépresseurs rapides, dès 24 heures après la perfusion, qui durent de 3 à 7 jours [Lam *et al.*, 2024; Thase et Connolly, 2024; National Health Service, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022b; The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP), 2022; College of Physicians and Surgeons of Alberta, 2021; Swainson *et al.*, 2021], un effet qui peut s'étendre jusqu'à six semaines [VA/DoD,2022b; CPSA,2021]. Ce constat découle de l'appréciation des résultats de 16 RS-MA synthétisant les résultats de plusieurs ECRA [Bahji *et al.*, 2021; Dean *et al.*, 2021; Xiong *et al.*, 2021; Kryst *et al.*, 2020; Marcantoni *et al.*, 2020; McIntyre *et al.*, 2020; Papakostas *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2016; Kishimoto *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2016; Caddy *et al.*, 2015; Coyle et Laws, 2015; Lee *et al.*, 2015; McGirr *et al.*, 2015; Romeo *et al.*, 2015; Fond *et al.*, 2014]. Le guide américain du VA/DoD rapporte par ailleurs que l'usage de kétamine IV, à raison de deux à trois administrations par semaine durant trois à quatre semaines, est associé à une diminution statistiquement significative de la sévérité des symptômes dépressifs durant deux à trois semaines comparativement à un placebo [VA/DoD,2022b]. Selon le CANMAT, la majorité des personnes perdent l'effet antidépresseur en une semaine, alors que 45 % ont une réponse maintenue après 7 jours, et 19 à 24 % après 30 jours ou plus [Swainson *et al.*, 2021]

En se basant, notamment, sur deux ECRA [Murrough *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006], le NHS rapporte que le taux de réponse à la kétamine IV en contexte de DRT varie entre 25 et 85 % après 24 h, et entre 14 et 70 % après 72 h [NHS,2023]. Selon la RANZCP, l'ampleur de l'effet associé à l'usage de la kétamine IV, comparativement à un placebo, est de l'ordre de 50 à 70 % de réponse et de 30 % de rémission, en se basant sur les résultats de 5 RS-MA qui ont synthétisé les résultats de plusieurs ECRA [RANZCP, 2022; Bahji *et al.*, 2021; Dean *et al.*, 2021; Kryst *et al.*, 2020; McIntyre *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2016]. Toutefois, plusieurs limites sont associées à ces données selon les auteurs, notamment un faible nombre de participants et un suivi limité.

Bien que les données sur les stratégies de maintenance de la kétamine et sur la durée de l'effet à plus long terme soient limitées, le NHS indique une durée moyenne avant rechute de 19 jours [NHS,2023]. Des données rapportent également que la kétamine IV permet la prévention des rechutes, avec des doses d'entretien administrées toutes les une à quatre semaines [Lam *et al.*, 2024].

3.2.2 État actuel des données scientifiques - Généralités

Afin de tenir compte de la littérature scientifique la plus récente, d'apprécier les niveaux de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt et d'évaluer l'efficacité de la kétamine parentérale en cas de DRT chez l'adulte, une revue systématique de la littérature scientifique d'études primaires a été réalisée selon les normes de revue rapide de l'INESSS. Un total de 17 études rapportant les résultats de 15 ECRA concernant l'efficacité de la kétamine en cas de DRT ont été retenues dans le cadre des présents travaux [Glue *et al.*, 2024; Martin *et al.*, 2024; Zolghadriha *et al.*, 2024; Ahmed *et al.*, 2023; Anand *et al.*, 2023; Loo *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2023; Lijffijt *et al.*, 2022; Price *et al.*, 2022; Fava *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2019; Phillips *et al.*, 2019; Su *et*

al., 2017; Singh *et al.*, 2016; Murrrough *et al.*, 2015; Price *et al.*, 2014; Murrrough *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006]. Parmi ces ECRA, 9 n'ont pas été inclus dans l'évaluation des autres organisations soutenant leurs recommandations, soit en raison de leur date de publication ou encore des critères de sélection des RS-MA publiées. Les risques de biais des 17 études ont été évalués avec l'outil RoB 2, alors que les niveaux de preuve scientifique²⁷ par paramètre d'intérêt ont été appréciés avec l'outil GRADE. Les résultats de ces appréciations sont disponibles dans les *Annexes complémentaires* à l'avis.

Les ECRA repérés comparaient la kétamine avec un placebo, le midazolam (benzodiazépine), le fentanyl (opioïde) ou les ECT. Aucun n'a comparé la kétamine à la SMTr. Trois études ont utilisé un devis chassé-croisé où les participants ont reçu les traitements des deux conditions expérimentales de façon séquentielle [Glue *et al.*, 2024; Phillips *et al.*, 2019; Zarate *et al.*, 2006]. Les tailles d'échantillon variaient entre 18 et 403 participants. Sept études ont été effectuées aux États-Unis [Anand *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2023; Lijffijt *et al.*, 2022; Price *et al.*, 2022; Fava *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2016; Murrrough *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006], deux en Australie et Nouvelle-Zélande [Glue *et al.*, 2024; Loo *et al.*, 2023], deux à Taiwan [Su *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2017] et les autres au Canada [Phillips *et al.*, 2019], en Égypte [Ahmed *et al.*, 2023] et en Iran [Zolghadriha *et al.*, 2024].

Tous les ECRA ont porté sur des adultes chez qui on avait diagnostiqué un trouble dépressif caractérisé, principalement de modéré à sévère. Les participants, surtout ambulatoires, avaient généralement une DRT définie par un échec à au moins deux essais d'antidépresseurs à dose thérapeutique et pendant une durée jugée adéquate par les cliniciens engagés dans les études. Quelques études ont défini la DRT comme un échec à trois essais ou plus [Ionescu *et al.*, 2019; Murrrough *et al.*, 2015; Price *et al.*, 2014; Murrrough *et al.*, 2013] ou à un seul [Price *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2022]. Bien que plusieurs études aient exclu les participants présentant un risque suicidaire important (selon l'évaluation psychiatrique avec ou sans échelle), d'autres ont au contraire inclus ces personnes qui devaient avoir obtenu un score minimal sur des échelles de mesure des idées suicidaires²⁸ ou au moyen d'évaluations diagnostiques avec les participants [Ahmed *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2023; Ionescu *et al.*, 2019]. Enfin, les personnes présentant en concomitance ou ayant des antécédents de troubles psychotiques, de troubles bipolaires, de troubles liés à l'usage d'alcool ou de substance ont généralement été exclues des ECRA analysés. La plupart des études ont exclu les participants qui présentaient des conditions actives ou avaient des antécédents récents de ces troubles (au cours des 3 mois à 2 années précédant l'étude).

²⁷ Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit très faible, faible, modéré ou élevé. Ce niveau reflète l'intégration des résultats d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats.

²⁸ Item 10 du MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), item « suicide » du HAM-D, item « idées suicidaires » de l'échelle Columbia de la gravité du risque de suicide [C-SSRS].

La plupart des études ont administré la kétamine à raison de 0,5 mg/kg par voie intraveineuse durant 40 minutes. Un ECRA a fait état de la kétamine à raison de 0,5 à 0,9 mg/kg par voie sous-cutanée [Loo *et al.*, 2023] et un autre de la kétamine 0,5 ou 1 mg/kg par voie intramusculaire [Glue *et al.*, 2024]. La plupart des études ont administré une dose unique de kétamine. Certaines ont étudié la kétamine administrée en doses répétées, soit une fois par semaine durant deux semaines [Ahmed *et al.*, 2023], deux ou trois fois par semaine durant trois semaines [Anand *et al.*, 2023; Ionescu *et al.*, 2019] ou quatre semaines [Martin *et al.*, 2024; Loo *et al.*, 2023; Singh *et al.*, 2016]. Aucun ECRA n'a étudié l'effet de la kétamine lorsqu'elle était administrée durant une plus longue période (au-delà d'un mois).

Dans la majorité des études, les participants recevaient de la médication concomitante pour traiter leur trouble dépressif, sauf quelques-unes qui ont exclu les personnes qui prenaient d'autres psychotropes ou antidépresseurs [Lijffijt *et al.*, 2022; Fava *et al.*, 2020; Murrough *et al.*, 2015; Price *et al.*, 2014; Murrough *et al.*, 2013].

Les échelles majoritairement employées pour évaluer la sévérité des symptômes de dépression, ainsi que la réponse au traitement et la rémission, sont les suivantes :

- *Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) [Zolghadriha *et al.*, 2024; Anand *et al.*, 2023; Loo *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2023; Lijffijt *et al.*, 2022; Price *et al.*, 2022; Phillips *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2016; Murrough *et al.*, 2013];
- *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) [Ahmed *et al.*, 2023; Fava *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2017; Zarate *et al.*, 2006]. Ces études ont utilisé différentes versions de cette échelle comprenant entre 6 et 28 items;
- *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) [Glue *et al.*, 2024]. Cette échelle permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété et sept autres à la dimension dépressive, permettant ainsi l'obtention de deux scores. Cette étude a employé le score associé à la dimension dépression pour évaluer la sévérité des symptômes de la dépression, ainsi que la réponse au traitement;
- *Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report* (QIDS-SR) [Anand *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2023; Phillips *et al.*, 2019].

Les études ont retenu différents paramètres d'intérêt principal, soit :

- l'amélioration des symptômes dépressifs [Zolghadriha *et al.*, 2024; Ahmed *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2022; Fava *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2019; Phillips *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2016; Murrough *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006],
- la réponse au traitement [Glue *et al.*, 2024; Anand *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2023; Lijffijt *et al.*, 2022],
- la rémission [Loo *et al.*, 2023] ou
- les idées suicidaires [Price *et al.*, 2014].

Les études qui ont évalué l'amélioration des symptômes de dépression ont employé différentes échelles de mesure de la dépression en rapportant les résultats avec des scores bruts sur échelle de mesure, une évolution des scores sur échelle de mesure ou encore avec des courbes d'évolution des scores en fonction du temps [Zolghadriha *et al.*, 2024; Ahmed *et al.*, 2023; Loo *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2022; Fava *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2019; Phillips *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2016; Murrugh *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006]. Lorsque l'amélioration des symptômes de dépression était considérée comme paramètre d'intérêt principal, aucun niveau minimal d'évolution des scores n'était toutefois prédéfini.

Les études qui ont évalué la réponse au traitement définissaient celle-ci comme une diminution d'au moins 50 % par rapport au score de base sur l'échelle d'évaluation des symptômes de dépression [Glue *et al.*, 2024; Ahmed *et al.*, 2023; Anand *et al.*, 2023; Loo *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2023; Lijffijt *et al.*, 2022; Price *et al.*, 2022; Fava *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2019; Phillips *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2016; Murrugh *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006].

La rémission, lorsque ce paramètre était étudié, était définie comme un score de dépression sous un certain seuil, soit :

- un score HAM-D de sept ou moins [Ionescu *et al.*, 2019; Zarate *et al.*, 2006],
- un score MADRS de neuf ou moins [Lijffijt *et al.*, 2022; Price *et al.*, 2022] ou de dix ou moins [Anand *et al.*, 2023; Loo *et al.*, 2023; Phillips *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2016],
- un score sur l'échelle QIDS-SR de cinq ou moins [Anand *et al.*, 2023].

La mesure des idées suicidaires était appréciée via l'évolution de scores sur des échelles de mesure, sans niveau minimal d'évolution des scores prédéfini, même dans les études où c'était le paramètre d'intérêt principal [Zolghadriha *et al.*, 2024; Ahmed *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2023; Ionescu *et al.*, 2019; Price *et al.*, 2014]. Deux études ont défini un paramètre d'intérêt secondaire d'absence ou de rémission des idées suicidaires comme un score de 0 sur l'item d'idées suicidaires de l'échelle C-SSRS [Su *et al.*, 2023].

Quelques limites et biais présents dans les études doivent être soulignés. D'abord, les durées de suivi étaient généralement courtes, variant pour la plupart entre une semaine et un mois, bien qu'une étude ait suivi les participants jusqu'à un an [Price *et al.*, 2023]. Les tailles d'échantillon étaient généralement faibles (entre 18 et 99, sauf 3 études avec 154 participants [Price *et al.*, 2022], 184 [Loo *et al.*, 2023] et 403 [Anand *et al.*, 2023] participants). La généralisabilité des résultats pourrait être limitée, puisque les personnes atteintes de certaines comorbidités psychiatriques (p. ex. troubles psychotiques, troubles bipolaires, troubles liés à l'usage d'alcool ou de substances) étaient exclues. Par ailleurs, dans les trois études à devis chassé-croisé, les effets du traitement de la première phase pouvaient se transposer dans la seconde, malgré la période de *washout*²⁹ entre les deux. De plus, une condition instable survenue durant la première phase a modifié l'état de la

²⁹ Le *washout* est la période suivant l'arrêt d'un traitement pour son élimination complète avant le début d'un autre traitement, afin d'éviter l'exposition à deux traitements simultanément.

personne à son entrée dans l'étude, ce qui pourrait influencer sur les résultats de la seconde phase. Un risque modéré de biais liés aux données manquantes a été observé dans quelques études [Anand *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2014; Murrough *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006]. L'insu a pu être compromis lors de la mesure du résultat, puisque la kétamine possède des effets indésirables caractéristiques qui sont absents du groupe témoin. Quelques auteurs ont toutefois mentionné que les évaluateurs n'étaient pas présents à l'administration, limitant ainsi les risques de deviner l'intervention [Lijffijt *et al.*, 2022; Price *et al.*, 2022; Price *et al.*, 2014; Murrough *et al.*, 2013]. Un faible risque de biais liés aux écarts par rapport aux interventions prévues a été observé dans la plupart des études. C'est aussi le cas pour le processus de répartition aléatoire, sauf dans une étude où les caractéristiques de base des participants répartis dans les groupes n'étaient pas présentées dans l'article [Glue *et al.*, 2024]. Enfin, la plupart des études avaient un lien avec l'industrie pharmaceutique [Glue *et al.*, 2024; Martin *et al.*, 2024; Anand *et al.*, 2023; Loo *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2023; Lijffijt *et al.*, 2022; Price *et al.*, 2022; Fava *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2019; Phillips *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2016; Murrough *et al.*, 2015; Price *et al.*, 2014; Murrough *et al.*, 2013].

3.2.3 Efficacité de la kétamine parentérale comparativement à celle du placebo

Parmi les documents repérés, huit ont comparé l'efficacité de la kétamine parentérale à celle d'un placebo [Zolghadriha *et al.*, 2024; Ahmed *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2022; Ionescu *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2016; Zarate *et al.*, 2006]. Toutes ces études ont utilisé la kétamine 0,5 mg/kg par voie IV, en dose unique [Zolghadriha *et al.*, 2024; Price *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2022; Su *et al.*, 2017; Zarate *et al.*, 2006] ou à doses répétées durant deux à quatre semaines [Ahmed *et al.*, 2023; Ionescu *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2016]. Une étude a aussi étudié une dose de 0,2 mg/kg de kétamine en plus de la dose de 0,5 mg/kg [Su *et al.*, 2017].

3.2.3.1 Sévérité de la dépression

Toutes les études qui ont comparé l'efficacité de la kétamine parentérale à celle du placebo ont retenu l'évolution de la sévérité de la dépression comme paramètre d'intérêt principal [Zolghadriha *et al.*, 2024; Ahmed *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2022; Ionescu *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2016; Zarate *et al.*, 2006]. Cependant, la manière de rapporter les résultats est hétérogène dans les études (scores bruts sur échelle de mesure, évolution du score sur échelle de mesure, courbe d'évolution des scores avec valeur de *p* calculée sur la durée de suivi). De plus, les résultats bruts n'ayant pas toujours été rapportés par les auteurs, seuls les résultats ou statistiques disponibles sont présentés ci-dessous.

Administration unique de 0,5 mg/kg de kétamine IV

Dans quatre ECRA, l'usage d'une dose unique de kétamine IV, comparativement à l'administration d'un placebo, est associé à une diminution statistiquement significative de la sévérité de la dépression mesurée sur les échelles MADRS ou HAM-D après 24 heures à 2 mois. Dans la cinquième étude, où l'efficacité a été évaluée à long terme, l'usage de kétamine IV a été associé à une diminution statistiquement significative du score QIDS-SR jusqu'au jour 90 (moyenne score QIDS-SR : valeur de $p < 0,05$), mais aucune différence significative n'a été observée entre les jours 120 et 360 postperfusion comparativement à un placebo [Price *et al.*, 2023]. Les résultats par étude sont présentés dans le [tableau 2](#).

Tableau 2 Effet de la kétamine IV à dose unique comparativement à un placebo sur la sévérité de la dépression

Références	Échelle	Mesure de l'effet	Résultats kétamine vs placebo (moyenne du score)	Valeur de p
[Zolghadriha <i>et al.</i> , 2024]	MADRS	À 24 h	11,16 contre 28,61	p < 0,001
		À 3 jours	10,41 contre 28,67	
		À 1 semaine	11,32 contre 29,38	
		À 1 mois	15,38 contre 29,48	
		À 2 mois	17,09 contre 28,70	
[Price <i>et al.</i> , 2022]	MADRS	À 24 h	Non disponible	p < 0,0001 à l'avantage de la kétamine
		À 3 jours	Non étudié	s.o.
		À 1 semaine		
		À 1 mois	Non disponible	p = 0,019 à l'avantage de la kétamine
[Zarate <i>et al.</i> , 2006]	HAM-D	À 24 h	Non disponible	p < 0,001 à l'avantage de la kétamine
		À 3 jours		p < 0,001 à l'avantage de la kétamine
		À 1 semaine		p < 0,05 à l'avantage de la kétamine
		À 1 mois	Non étudié	s.o.
[Su <i>et al.</i> , 2017]	HAM-D	À 24 h	Non étudié	s.o.
		À 3 jours		
		À 1 semaine		
		À 28 jours	Non disponible	p = 0,008 à l'avantage de la kétamine
[Price <i>et al.</i> , 2023]	QIDS-SR	À 90 jours	Non disponible	p ≤ 0,05
		À 360 jours	Non disponible	p > 0,05

Caractère gras = paramètre d'intérêt principal de l'étude.

Administration de kétamine 0,5 mg/kg IV une fois par semaine durant deux semaines

Sept jours après l'administration de la deuxième dose, Ahmed et coll. ont observé une diminution statistiquement significative de la sévérité de la dépression sur l'échelle HAM-D dans le groupe kétamine comparativement au groupe placebo (moyenne score HAM-D : 20,22 contre 30,50; valeur de $p < 0,0001$) [Ahmed *et al.*, 2023].

Administration de kétamine 0,5 mg/kg IV deux fois par semaine durant trois semaines

Dans l'étude de Ionescu et coll., aucune différence statistiquement significative sur la sévérité de la dépression n'a été observée entre les groupes traités avec la kétamine ou un placebo après six perfusions à raison de deux administrations par semaine durant trois semaines (moyenne score HAM-D : 20,2 contre 20,0; valeur de $p = 0,47$) [Ionescu *et al.*, 2019]. Selon les auteurs, plusieurs raisons pourraient expliquer ces résultats contradictoires avec les données d'autres essais cliniques similaires :

- le niveau de résistance au traitement est particulièrement élevé, puisque la plupart des participants avaient essayé plus de cinq antidépresseurs;
- près de la moitié des participants avaient déjà eu un échec thérapeutique aux ECT;
- la durée moyenne de l'épisode courant de dépression était supérieure à neuf ans.

Les auteurs ont émis l'hypothèse que la dose usuelle de 0,5 mg/kg utilisée dans l'étude était insuffisante pour des personnes dont la dépression est hautement résistante aux traitements [Ionescu *et al.*, 2019].

Administration de kétamine 0,5 mg/kg IV deux ou trois fois par semaine durant quatre semaines

Dans l'étude de Singh *et al.*, l'usage de kétamine, quelle que soit la posologie employée (deux ou trois par semaine) comparativement à un placebo a été associé à une diminution statistiquement significative de la sévérité de la dépression mesurée sur l'échelle MADRS au jour 15 du traitement (changement moyen score MADRS : administration deux fois par semaine : - 18,4 contre - 5,7; valeur de $p < 0,001$; administration trois fois par semaine : - 17,7 contre - 3,1; valeur de $p < 0,001$) [Singh *et al.*, 2016].

3.2.3.2 Réponse

La réponse au traitement est définie dans les études comme une diminution d'au moins 50 % par rapport au score de base sur l'échelle d'évaluation des symptômes de dépression. Dans toutes les études qui ont comparé l'efficacité de la kétamine IV à celle d'un placebo, la réponse au traitement était un paramètre d'intérêt secondaire [Ahmed *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2022; Ionescu *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2016; Zarate *et al.*, 2006].

Administration unique de 0,5 mg/kg de kétamine IV

Dans les trois études, l'usage d'une dose unique de kétamine IV, comparativement à un placebo, a été associé à une augmentation statistiquement significative du taux de réponse mesurée après 24 heures jusqu'à 28 jours. Toutefois, l'effet n'est plus significatif après deux semaines dans une des études. Les résultats par étude sont présentés au [tableau 3](#).

Tableau 3 Effet de la kétamine à dose unique comparativement à un placebo sur la réponse au traitement

Références	Échelle	Mesure de l'effet	Résultats kétamine vs placebo (taux de réponse)	Valeur de p
[Price <i>et al.</i> , 2022]	MADRS	À 24 h	52 % contre 25 % Nombre de sujets à traiter (NST) = 3,7	Non disponible
		À 1 semaine	Non étudié	s.o.
		À 28 jours		
[Zarate <i>et al.</i> , 2006]	HAM-D	À 24 h	71 % contre 0 %	$p < 0,001$
		À 1 semaine	35 % contre 0 %	$p = 0,02$
		À 2 semaines	11,8 % contre 0 %	$p = 0,488$
[Su <i>et al.</i> , 2017]	HAM-D	À 24 h	Non étudié	s.o.
		À 1 semaine		
		À 28 jours	45,8 % contre 12,5 %	$p = 0,01$

Administration de kétamine IV une fois par semaine durant deux semaines

Dans l'étude de Ahmed *et al.*, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes kétamine et placebo concernant le taux de réponse mesuré sur l'échelle HAM-D, et ce, sept jours après l'administration de la deuxième dose (HAM-D : 11,1 % contre 0 %; valeur de $p = 0,486$) [Ahmed *et al.*, 2023]. Lorsque les auteurs considéraient l'absence de réponse (diminution du score inférieure à 25 % sur échelle HAM-D), une réponse partielle (diminution du score de 25 à 50 % sur échelle HAM-D) et une réponse totale (diminution du score supérieure à 50 % sur échelle HAM-D), l'usage de kétamine IV, comparativement à un placebo, a été associé à une amélioration statistiquement significative du taux de réponse sur l'échelle HAM-D (valeur de $p = 0,0001$; absence de réponse : 33,3 % contre 100 %; réponse partielle : 55,6 % contre 0 %; réponse totale : 11,1 % contre 0 %) [Ahmed *et al.*, 2023].

Administration de kétamine IV deux fois par semaine durant trois semaines

Chez la plupart des participants dont la dépression est hautement résistante aux traitements (échec thérapeutique avec plus de cinq antidépresseurs), aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui a trait au taux de réponse sur l'échelle HAM-D entre les groupes qui avaient reçu 6 perfusions de kétamine ou un placebo, aussi bien après le traitement (HAM-D : 25 % contre 33 %; valeur de $p = 0,65$),

que trois mois après le traitement (HAM-D : 22,2 % contre 27 %; valeur de $p = n.d$) [Ionescu *et al.*, 2019].

Administration de kétamine IV deux ou trois fois par semaine durant quatre semaines

Dans l'étude de Singh et coll., l'usage de kétamine, quelle que soit la posologie administrée deux ou trois par semaine, comparativement à un placebo, a été associé à une augmentation statistiquement significative du taux de réponse sur l'échelle MADRS au jour 15 du traitement (administration deux fois par semaine : 68,8 % contre 15,4 %; valeur de $p = 0,005$; administration trois fois par semaine : 53,8 % contre 6,3 %; valeur de $p = 0,004$) [Singh *et al.*, 2016].

3.2.3.3 Rémission

La rémission est définie dans les études comme un score de dépression sous un certain seuil, soit :

- un score sur l'échelle HDRS de sept ou moins [Ionescu *et al.*, 2019; Zarate *et al.*, 2006];
- un score sur l'échelle MADRS de neuf ou moins [Price *et al.*, 2022];
- un score sur l'échelle MADRS de 10 ou moins [Singh *et al.*, 2016].

Dans toutes les études qui ont comparé l'efficacité de la kétamine parentérale à celle d'un placebo, la rémission était un paramètre d'intérêt secondaire.

Administration unique de 0,5 mg/kg de kétamine IV

Dans les deux études, l'usage d'une dose unique de kétamine IV, comparativement à un placebo, a été associé à une augmentation statistiquement significative du taux de rémission mesurée après 24 heures (HAM-D : 29 % contre 0 %; valeur de $p = 0,0482$ [Zarate *et al.*, 2006]; MADRS : 28 % contre 4 %; NST = 4,2 [Price *et al.*, 2022]).

Administration de kétamine IV deux fois par semaine durant trois semaines

Chez des participants dont la dépression est le plus souvent hautement résistante aux traitements (échec thérapeutique avec plus de cinq antidépresseurs), aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui a trait au taux de rémission sur l'échelle HAM-D entre les groupes qui avaient reçu six perfusions de kétamine ou un placebo, aussi bien après le traitement (17 % contre 8 %; valeur de $p = 0,54$), que trois mois après le traitement (22,2 % contre 18 %; valeur de $p = n.d.$) [Ionescu *et al.*, 2019].

Administration de kétamine IV deux ou trois fois par semaine durant quatre semaines

L'usage de kétamine, comparativement à un placebo, a été associé à une augmentation statistiquement significative du taux de rémission sur l'échelle MADRS au jour 15 du traitement avec deux doses par semaine (MADRS : 37,5 % contre 7,7 %; valeur de $p = 0,05$). Toutefois, avec trois doses par semaine, la différence du taux de rémission entre les groupes kétamine et placebo n'était pas statistiquement significative (MADRS : 23,1 % contre 0 %; valeur de $p = 0,082$) [Singh *et al.*, 2016].

3.2.3.4 Idées suicidaires

Dans toutes les études qui ont comparé l'efficacité de la kétamine parentérale au placebo, la diminution des idées suicidaires était un paramètre d'intérêt secondaire.

Administration unique de 0,5 mg/kg de kétamine IV

L'usage d'une dose unique de kétamine IV, comparativement à un placebo, a été associé à une diminution statistiquement significative des idées suicidaires mesurées postadministration avec le score *Beck Scale for Suicide Ideation* (BSS) (score BSS : 0,42 contre 3,35; valeur de $p < 0,001$) [Zolghadriha *et al.*, 2024].

Administration de kétamine IV une fois par semaine durant deux semaines

Chez des participants hospitalisés, l'usage de deux doses de kétamine IV, comparativement à un placebo, a été associé à une diminution statistiquement significative des idées suicidaires mesurées avec le score *Suicide Probability Scale* (SPS) 90 minutes après chaque perfusion (valeur de $p < 0,0001$) [Ahmed *et al.*, 2023].

Administration de kétamine IV deux fois par semaine durant trois semaines

Chez la plupart des participants dont la dépression est hautement résistante aux traitements (échec thérapeutique avec plus de cinq antidépresseurs), aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui a trait à l'absence d'idées suicidaires mesurées avec le score C-SSRS entre les groupes qui avaient reçu 6 perfusions de kétamine ou un placebo, aussi bien après le traitement (41,7 % contre 25,0 %; valeur de $p = 0,67$) que trois mois après le traitement (11,1 % contre 20,0 %; valeur de $p = 1,00$) [Ionescu *et al.*, 2019].

Appréciation de la preuve scientifique – kétamine 0,5 mg/kg IV comparativement à un placebo (dose unique et doses répétées)

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer huit ECRA portant sur des personnes qui présentent une DRT, dans lesquels la kétamine administrée à raison de 0,5 mg/kg IV (dose **unique** ou jusqu'à un maximum de 12 doses sur **quatre semaines**) était comparée à un placebo. Les énoncés de preuve, le sens de l'effet (● favorable à la kétamine, ou non-infériorité ● aucun effet observé dans la littérature analysée ● défavorable à la kétamine ⊕ aucune donnée disponible dans la littérature analysée) et les niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants.

Sévérité de la dépression

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement à un placebo, pourrait être associé à une amélioration rapide et statistiquement significative du niveau de sévérité de la dépression, lorsque mesurée sur les échelles MADRS et HAM-D. Toutefois, cet énoncé de preuve repose sur des ECRA de faible ampleur dans lesquels la sévérité de la dépression était un paramètre d'intérêt principal. Par ailleurs, les données sur l'efficacité sont plus hétérogènes chez des personnes hautement réfractaires aux traitements.

- **Niveau de preuve scientifique : de faible à modéré**

Réponse

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg pourrait potentiellement être associé à un taux de réponse d'environ 50 à 70 %, lorsque mesuré durant les 24 heures post-traitement sur les échelles MADRS ou HAM-D. Cet énoncé de preuve repose sur des ECRA de faible ampleur dans lesquels la réponse au traitement était un paramètre d'intérêt secondaire. Par ailleurs, les résultats sur l'efficacité sont hétérogènes entre les études.

- **Niveau de preuve scientifique : faible**

Rémission

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg pourrait potentiellement être associé à un taux de rémission d'environ 30 %, lorsque mesuré durant les 24 heures post-traitement sur les échelles MADRS ou HAM-D. Cet énoncé de preuve repose sur des études de faible ampleur dans lesquelles le taux de rémission était un paramètre d'intérêt secondaire. Par ailleurs, les résultats sur l'efficacité sont plus hétérogènes chez des personnes hautement réfractaires aux traitements.

- **Niveau de preuve scientifique : faible**

Idées suicidaires

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement à un placebo, pourrait potentiellement être associé à une diminution rapide des idées suicidaires. Cet énoncé de preuve repose sur deux ECRA de faible ampleur réalisés dans des pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec et dans lesquels la diminution des idées suicidaires était un paramètre d'intérêt secondaire. Par ailleurs, les données sur l'efficacité sont plus hétérogènes chez des personnes hautement réfractaires aux traitements.

- **Niveau de preuve scientifique : faible**

Φ *Les données actuelles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité de la kétamine SC ou IM, comparativement à un placebo, l'efficacité de la kétamine en doses uniques ou répétées, durant au plus 4 semaines, ou l'efficacité à long terme de la kétamine IV, IM et SC en doses répétées. Aucun niveau de preuve scientifique n'a été attribué dans ces contextes.*

Appréciation de la preuve scientifique – Dose unique de kétamine 0,5 mg/kg IV comparativement à un placebo

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer quatre ECRA, portant sur des personnes qui présentent une DRT, dans lesquels une dose unique de kétamine administrée à raison de 0,5 mg/kg était comparée à un placebo. Les énoncés de preuve, le sens de l'effet (● favorable à la kétamine, ou non-infériorité ● aucun effet observé dans la littérature analysée ● défavorable à la kétamine Φ aucune donnée disponible dans la littérature analysée) et les niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

Sévérité de la dépression

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'une dose unique de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement à un placebo, pourrait être associé à une amélioration rapide et statistiquement significative du niveau de sévérité de la dépression, lorsque mesurée sur les échelles MADRS et HAM-D. Toutefois, cet énoncé de preuve repose sur des ECRA de faible ampleur dans lesquels la sévérité de la dépression était un paramètre d'intérêt principal.

- **Niveau de preuve scientifique : modéré**

Réponse

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'une dose unique de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg pourrait potentiellement être associé à un taux de réponse d'environ 50 à 70 %, lorsque mesuré au cours des 24 heures post-traitement sur les échelles MADRS ou HAM-D. Cet énoncé de preuve repose sur des ECRA de faible ampleur dans lesquels la réponse au traitement était un paramètre d'intérêt secondaire. Par ailleurs, les résultats sur l'efficacité sont hétérogènes entre les études.

- **Niveau de preuve scientifique : faible**

Rémission

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'une dose unique de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg pourrait potentiellement être associé à un taux de rémission d'environ 30 %, lorsque mesuré au cours des 24 heures post-traitement sur les échelles MADRS ou HAM-D. Cet énoncé de preuve repose sur des études de faible ampleur dans lesquelles le taux de rémission était un paramètre d'intérêt secondaire.

- **Niveau de preuve scientifique : faible**

Idées suicidaires

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'une dose unique de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement à un placebo, pourrait potentiellement être associé à une diminution rapide des idées suicidaires. Cet énoncé de preuve repose sur une étude de faible ampleur réalisée dans un pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec et dans laquelle la diminution des idées suicidaires était un paramètre d'intérêt secondaire.

- **Niveau de preuve scientifique : faible**

Φ Les données actuelles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité de la kétamine SC ou IM, comparativement à un placebo, l'efficacité de la kétamine en doses uniques, durant au plus 4 semaines. Aucun niveau de preuve scientifique n'a été attribué dans ces contextes.

Appréciation de la preuve scientifique – traitement aigu à la kétamine 0,5 mg/kg IV comparativement à un placebo (doses répétées)

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer trois ECRA, portant sur des personnes qui présentent une DRT, dans lesquels la kétamine administrée à raison de 0,5 mg/kg IV (en phase de traitement aigu jusqu'à un maximum de 12 doses en **quatre semaines**) est comparée à un placebo. Les énoncés de preuve, le sens de l'effet (● favorable à la kétamine, ou non-infériorité ● aucun effet observé dans la littérature analysée ● défavorable à la kétamine ⊕ aucune donnée disponible dans la littérature analysée) et les niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

Sévérité de la dépression

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, un traitement aigu de 2 à 12 injections de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement à un placebo, pourrait être associé à une amélioration rapide et statistiquement significative du niveau de sévérité de la dépression, lorsque mesurée sur les échelles MADRS et HAM-D. Toutefois, cet énoncé de preuve repose sur des ECRA de faible ampleur dans lesquels la sévérité de la dépression était un paramètre d'intérêt principal. Par ailleurs, l'efficacité de la kétamine n'a pas été démontrée chez des personnes hautement réfractaires aux traitements.

- Niveau de preuve scientifique : faible

Réponse

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité d'un traitement aigu de 2 à 12 injections de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement à un placebo, en ce qui a trait au taux de réponse. Les données contradictoires reposent sur trois ECRA de faible ampleur portant sur un total de 130 participants et dans lesquels le taux de réponse était un paramètre d'intérêt secondaire.

- **Niveau de preuve scientifique : très faible**

Rémission

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité d'un traitement aigu de 6 à 12 injections de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement à un placebo, en ce qui a trait au taux de rémission. Les données contradictoires reposent sur deux ECRA de faible ampleur portant sur un total de 96 participants et dans lesquels le taux de rémission était un paramètre d'intérêt secondaire.

- **Niveau de preuve scientifique : très faible**

Idées suicidaires

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité d'un traitement aigu de 2 à 12 injections de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement à un placebo, en ce qui a trait à la diminution des idées suicidaires. Les données contradictoires reposent sur deux ECRA de faible ampleur portant sur un total de 62 participants et dans lesquels le taux de rémission était un paramètre d'intérêt secondaire.

- **Niveau de preuve scientifique : très faible**

Φ *Les données actuelles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité de la kétamine SC ou IM, comparativement à un placebo, en doses répétées, durant au plus 4 semaines, ou l'efficacité à long terme de la kétamine IV, IM et SC en doses répétées. Aucun niveau de preuve scientifique n'a été attribué dans ces contextes.*

3.2.4 Efficacité de la kétamine parentérale comparativement au midazolam

Parmi les études repérées, sept ont comparé l'efficacité de la kétamine parentérale à celle du midazolam administré par voie IV ou SC [Loo *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2023; Lijffijt *et al.*, 2022; Fava *et al.*, 2020; Phillips *et al.*, 2019; Price *et al.*, 2014; Murrough *et al.*, 2013]. Ces études ont toutes utilisé la kétamine 0,5 mg/kg par voie IV en dose unique, sauf l'étude de Loo et ses collaborateurs qui s'est intéressée à la kétamine SC deux fois par semaine durant quatre semaines [Loo *et al.*, 2023]. Dans cette étude, une cohorte était traitée par des doses fixes (0,5 mg/kg de kétamine et 0,025 mg/kg de midazolam), alors que la seconde cohorte recevait des doses flexibles, selon l'amélioration, pouvant aller jusqu'à 0,9 mg/kg de kétamine ou 0,045 mg/kg de midazolam.

Ces études ont utilisé le midazolam comme comparateur actif. Cette molécule, une benzodiazépine à courte action avec des propriétés anesthésiques, ne possède pas d'effet antidépresseur, mais elle peut induire des effets psychoactifs transitoires. Cela permet de réduire les risques que l'insu soit compromis lors de la survenue d'effets indésirables de la kétamine [Murrough *et al.*, 2013].

3.2.4.1 Sévérité de la dépression

Considérant l'hétérogénéité dans la manière de rapporter les résultats de ce paramètre (scores bruts sur échelle de mesure, évolution du score sur échelle de mesure, courbe d'évolution des scores avec valeur de p calculée sur la durée de suivi), et l'absence des résultats bruts dans certaines études, il n'est pas toujours possible de rapporter ces derniers dans la synthèse narrative. Parmi les études qui ont comparé l'efficacité de la kétamine IV à celle du midazolam, trois ont retenu la sévérité de la dépression comme paramètre d'intérêt principal [Fava *et al.*, 2020; Phillips *et al.*, 2019; Murrough *et al.*, 2013].

Administration unique de 0,5 mg/kg de kétamine IV

Les principaux résultats par étude sont présentés dans le [tableau 4](#) ci-dessous.

Tableau 4 Effet de la kétamine à dose unique comparativement au midazolam sur la sévérité de la dépression

Références	Échelle	Mesure de l'effet	Résultats kétamine vs midazolam (score moyen, sauf si indiqué autrement)	Valeur de p
[Fava <i>et al.</i> , 2020]	HAM-D	À 24 h	Différence de scores : - 4,79 [IC 95 % : - 7,35; - 2,24]	$p < 0,05$ à l'avantage de la kétamine
		À 72 h	Différence de scores : - 3,21 [IC 95 % : -5,97; - 0,44]	$p = 0,14$
		Sur 72 h	s.o.	$p = 0,0278$ à l'avantage de la kétamine
[Phillips <i>et al.</i> , 2019]	MADRS	À 24 h	Diminution de score : - 10,9 contre - 2,8	$p = 0,001$
[Murrough <i>et al.</i> , 2013]	MADRS	À 24 h	14,77 contre 22,72	$p \leq 0,001$
		À 7 jours	17,85 contre 23,54	$p = 0,065$
		Sur 7 jours	16,93 contre 23,19	$p \leq 0,02$
[Su <i>et al.</i> , 2023]	MADRS	Jours 1 à 14	s.o.	$p = 0,228$
		Jours 1 à 14 DRT élevée ou épisode dépressif ≥ 2 ans		$p = 0,646$
		Jours 1 à 14 DRT de faible à modérée ou épisode dépressif < 2 ans		$p = 0,012$ à l'avantage de la kétamine

Caractères gras = paramètre d'intérêt principal de l'étude.

Administration de kétamine SC deux fois par semaine durant quatre semaines

Avec des doses fixes de kétamine SC (0,5 mg/kg) ou de midazolam SC (0,025 mg/kg), aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les groupes en ce qui a trait à l'évolution du score MADRS en fin de traitement (évolution moyenne du score sur échelle MADRS : - 4,28 contre - 3,94; Différence : - 0,53 [IC 95% : - 3,78 à 2,71]; valeur de $p = 0,74$) ou quatre semaines après la fin du traitement (évolution moyenne du score sur échelle MADRS : 0,33 contre - 2,10; Différence : 2,32 [IC 95 % : - 1,05 à 5,68]; valeur de $p = 0,17$) [Loo *et al.*, 2023].

Avec des doses flexibles (jusqu'à 0,9 mg/kg pour la kétamine et jusqu'à 0,045 mg/kg pour le midazolam en fonction de la réponse après chaque séance de traitement), l'usage de kétamine est associé à une diminution statistiquement significative du score MADRS en fin de traitement (évolution moyenne du score sur échelle MADRS : - 8,18 contre - 3,45; Différence : - 5,45 [IC 95 % : - 8,72 à - 2,17]; valeur de $p = 0,001$). Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les groupes quatre semaines après la fin du traitement (évolution moyenne du score sur échelle MADRS : - 2,90 contre - 2,45; Différence : - 0,79 [IC 95 % : - 3,65 à 2,08]; valeur de $p = 0,59$) [Loo *et al.*, 2023].

Quelle que soit la dose choisie ou la durée de l'effet, il s'agit de paramètres d'intérêt secondaire d'une étude qui a été élaborée pour évaluer le taux de rémission en fin de traitement. Par ailleurs, les auteurs mentionnent qu'une dose de 0,75 mg/kg SC est requise pour atteindre une biodisponibilité équivalente à celle d'une dose de 0,5 mg/kg IV, et que leurs résultats appuient les données selon lesquelles un traitement en continu est nécessaire pour maintenir l'effet antidépresseur de la kétamine à long terme [Loo *et al.*, 2023].

3.2.4.2 Réponse

Comme mentionné précédemment, la réponse au traitement est définie dans les études comme une diminution d'au moins 50 % par rapport au score de base sur l'échelle d'évaluation des symptômes de dépression. Parmi les six études qui ont comparé l'efficacité de la kétamine parentérale à celle du midazolam, deux ont considéré le taux de réponse au traitement comme paramètre d'intérêt principal [Su *et al.*, 2023; Lijffijt *et al.*, 2022].

Administration unique de 0,5 mg/kg de kétamine IV

Les principaux résultats par étude sont présentés au [tableau 5](#).

Tableau 5 Effet de la kétamine IV à dose unique comparativement au midazolam IV sur la réponse au traitement

Références	Échelle	Mesure de l'effet	Résultats kétamine vs midazolam (taux de réponse)	Valeur de p
[Phillips <i>et al.</i> , 2019]	MADRS	À 24 h	27 % contre 0 %	$p = 0,00045$
[Murrough <i>et al.</i> , 2013]	MADRS	À 24 h	64 % contre 28 % Nombre de sujets à traiter (NST) = 2,8	$p \leq 0,006$
		À 7 jours	45,7 % contre 18,2 %	$p < 0,051$
[Fava <i>et al.</i> , 2020]	HAM-D	À 24 h	59 % contre 11 %	$p = 0,04$
		À 72 h	57 % contre 33 %	$p = 0,44$
[Su <i>et al.</i> , 2023]	MADRS	Aux jours 2 ou 3	35,7 % contre 11,9 %	$p = 0,02$
[Lijffijt <i>et al.</i> , 2022]	MADRS	À 7 jours	70 % [ICr 95 % : 43 à 90 %] contre 46 % [ICr 95 % : 23 à 71 %];	probabilité bayésienne de supériorité = 89 %
		À 28 jours	82 % [ICr 95 % : 52 à 97 %] contre 37 % [ICr 95 % : 10 à 71 %]	non disponible

Caractère gras = paramètre d'intérêt principal de l'étude.

Administration de kétamine SC deux fois par semaine durant quatre semaines

Avec des doses fixes de kétamine SC (0,5 mg/kg) ou de midazolam SC (0,025 mg/kg), aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les groupes en ce qui a trait au taux de réponse en fin de traitement, un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude (MADRS : 9,4 % contre 8,8 %; RC : 2,20 [IC 95 % : 0,36 à 13,33]; valeur de $p = 0,39$) ou quatre semaines (MADRS : 0 % contre 6,9 %; RC : 0,44 [IC 95 % : 0,04 à 5,58]; valeur de $p = 0,53$) après la fin du traitement [Loo *et al.*, 2023].

Avec des doses flexibles (jusqu'à 0,9 mg/kg pour la kétamine et jusqu'à 0,045 mg/kg pour le midazolam en fonction de la réponse après chaque séance de traitement), l'usage de kétamine a été associé à une augmentation statistiquement significative du taux de réponse en fin de traitement (MADRS : 29,4 % contre 4,1 %; RC : 12,25 [IC 95 % : 2,71 à 55,44]; valeur de $p = 0,001$), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les groupes quatre semaines après la fin du traitement (MADRS : 10,0 % contre 2,1 %; RC : 2,95 [IC 95 % : 0,59 à 14,76]; valeur de $p = 0,19$) [Loo *et al.*, 2023].

3.2.4.3 Rémission

La rémission est définie dans les études comme un score de dépression sous un certain seuil, soit un score sur l'échelle MADRS de 9 ou moins [Lijffijt *et al.*, 2022] ou de 10 ou moins [Loo *et al.*, 2023; Phillips *et al.*, 2019]. Seule l'étude de Loo et coll. a retenu le taux de rémission comme paramètre d'intérêt principal. Dans cette étude, 24 % des participants n'ont pas répondu à un traitement par ECT, alors que le nombre moyen d'échecs aux traitements était supérieur à celui de cinq antidépresseurs dans tous les groupes étudiés [Loo *et al.*, 2023].

Administration unique de 0,5 mg/kg de kétamine IV

Une étude n'a rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes kétamine IV et midazolam IV en ce qui a trait au taux de rémission mesuré selon l'échelle MADRS après 24 heures (MADRS : 5 % contre 0 %; valeur de $p = 0,49$) [Phillips *et al.*, 2019]. Toutefois, il s'agit d'un paramètre d'intérêt secondaire d'une étude qui a été élaborée pour évaluer l'évolution de la sévérité de la dépression sur l'échelle MADRS 24 heures après le traitement.

Dans une autre étude, les analyses effectuées selon un modèle bayésien suggèrent que l'usage de kétamine est associé à une rémission au jour 7 post-traitement supérieure à celle obtenue avec le midazolam IV (MADRS : 70 % [ICr 95 % : 43 à 90 %] contre 40 % [ICr 95 % : 18 à 66 %]; probabilité bayésienne de supériorité = n.d) [Lijffijt *et al.*, 2022].

Administration de kétamine SC deux fois par semaine durant quatre semaines

Avec des doses fixes de kétamine SC (0,5 mg/kg) ou de midazolam SC (0,025 mg/kg), Loo et coll. n'ont observé aucune différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui a trait au taux de rémission, et ce, quel que soit le temps passé après le traitement :

- après trois ou quatre jours (MADRS : 6,3 % contre 8,8 %; RC : 1,34 [IC 95 % : 0,22 à 8,21]; valeur de $p = 0,76$) ou
- après quatre semaines (MADRS : 0 % contre 6,9 %; RC : 0,47 [IC 95 % : 0,04 à 5,49]; valeur de $p = 0,55$) [Loo *et al.*, 2023].

Avec des doses flexibles (jusqu'à 0,9 mg/kg pour la kétamine et jusqu'à 0,045 mg/kg pour le midazolam en fonction de la réponse après chaque séance de traitement), l'usage de kétamine a été associé à une augmentation statistiquement significative du taux de rémission trois ou quatre jours après le traitement (MADRS : 19,6 % contre 2,0 %; RC : 12,11 [IC 95 % : 2,12 à 69,17]; valeur de $p = 0,005$; NST = 7), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les groupes quatre semaines après la fin du traitement (MADRS : 8,0 % contre 2,1 %; RC : 2,02 [IC 95 % : 0,40 à 10,28]; valeur de $p = 0,40$) [Loo *et al.*, 2023].

Bien que les auteurs concluent que l'usage de kétamine SC adéquatement dosée est efficace et sécuritaire pour le traitement de la DRT durant une période de quatre semaines, ils mentionnent néanmoins qu'une dose de 0,75 mg/kg SC est requise pour obtenir une biodisponibilité équivalente à celle d'une dose de 0,5 mg/kg IV, et que leurs résultats appuient les données selon lesquelles un traitement continu est nécessaire pour maintenir l'effet antidépresseur de la kétamine à long terme [Loo *et al.*, 2023].

3.2.4.4 Idées suicidaires

Parmi les trois études qui ont évalué ce paramètre, seule l'étude de Price et coll. l'a retenu comme paramètre d'intérêt principal [Price *et al.*, 2014]. Dans cette étude, un score composite a été calculé en tenant compte des scores sur les échelles BSS et des items liés au suicide dans les échelles MADRS et QIDS-SR.

Administration unique de 0,5 mg/kg de kétamine IV

Dans deux des trois études analysées qui ont comparé la kétamine IV au midazolam IV, l'usage de la kétamine a été associé à une diminution statistiquement significative des idées suicidaires :

- à 24 heures post-traitement (valeur de $p = 0,01$ pour le score composite de suicidalité) [Price *et al.*, 2014]
- aux jours 1 à 5 post-traitement (rémission idées suicidaires – score de 0 à l'item idées suicidaires (IS) du CSSRS :
 - jour 1 = 33,3 % contre 7,1 %; valeur de $p = 0,005$;
 - jour 2 = 33,3 % contre 9,5 %; valeur de $p = 0,015$;
 - jour 3 = 33,3 % contre 7,1 %; valeur de $p = 0,005$;
 - jour 5 = 26,2 % contre 7,1 %; valeur de $p = 0,038$) [Su *et al.*, 2023].

Par contre, Su et coll. n'ont observé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes aux jours 7 (rémission idées suicidaires – score de 0 à l'item IS du CSSRS : 19,0 % contre 11,9 %; valeur de $p = 0,548$) et 14 (rémission des idées suicidaires – score de 0 à l'item IS du CSSRS : 16,7 % contre 16,7 %; valeur de $p > 0,999$) [Su *et al.*, 2023].

Enfin, une troisième étude n'a rapporté aucun comportement suicidaire au cours des 30 jours post-traitement, et ce, dans les deux groupes [Fava *et al.*, 2020].

Appréciation de la preuve scientifique – kétamine 0,5 mg/kg parentérale comparativement au midazolam

La revue systématique d'études primaires a permis d'identifier sept ECRA, portant sur des adultes qui présentent une DRT, dans lesquels la kétamine a été administrée à raison de 0,5 mg/kg IV en dose unique (6 ECRA), ou SC deux fois par semaine durant 4 semaines (1 ECRA), comparativement au midazolam IV ou SC. Les énoncés de preuve, le sens de l'effet (● favorable à la kétamine ou non-infériorité ● aucun effet observé dans la littérature analysée ● défavorable à la kétamine ⊕ aucune donnée disponible dans la littérature analysée) et les niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

Sévérité de la dépression

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'une dose unique de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement au midazolam IV, pourrait être associé à une amélioration rapide et statistiquement significative du niveau de sévérité de la dépression, lorsque mesurée sur les échelles MADRS et HAM-D. Toutefois, cet énoncé de preuve repose sur des ECRA de faible ampleur et les données sur l'efficacité sont plus hétérogènes chez des personnes hautement réfractaires aux traitements.

● Niveau de preuve scientifique : modéré

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'un traitement aigu de huit injections de kétamine SC à des doses flexibles de 0,5 à 0,9 mg/kg, comparativement au midazolam SC de 0,025 à 0,045 mg/kg, pourrait potentiellement être associé à une amélioration rapide et statistiquement significative du niveau de sévérité de la dépression, lorsque mesurée sur l'échelle MADRS. Cet énoncé de preuve repose sur un seul ECRA dans lequel l'évolution de la sévérité de la dépression était un paramètre d'intérêt secondaire.

● Niveau de preuve scientifique : faible

Réponse

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'une dose unique de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement au midazolam IV, pourrait être associé à une amélioration rapide et statistiquement significative du taux de réponse au traitement mesuré sur les échelles MADRS ou HAM-D. Les taux de réponse observés varient entre 27 et 70 % dans les groupes kétamine, comparativement à 0 et 46 % dans les groupes midazolam, lorsqu'ils sont évalués entre 24 heures et 7 jours après le traitement. Cet énoncé de preuve repose sur cinq ECRA de faible ampleur et dont seulement deux sur un total de

76 participants ont étudié la réponse au traitement comme paramètre d'intérêt principal.

- **Niveau de preuve scientifique : modéré**

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'un traitement aigu de huit injections de kétamine SC à des doses flexibles de 0,5 à 0,9 mg/kg, comparativement au midazolam SC de 0,025 à 0,045 mg/kg, pourrait potentiellement être associé à une amélioration rapide et statistiquement significative du taux de réponse, lorsque mesuré sur l'échelle MADRS à la fin du traitement. Les taux de réponse observés étaient de 29 % dans le groupe kétamine, comparativement à 4 % dans le groupe midazolam. Cet énoncé de preuve repose sur un ECRA dans lequel le taux de réponse était un paramètre d'intérêt secondaire.

- **Niveau de preuve scientifique : faible**

Rémission

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité d'une dose unique de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement au midazolam IV, en ce qui a trait au taux de rémission. Les données contradictoires reposent sur deux ECRA de faible ampleur comptant un total de 76 participants et dans lesquels le taux de rémission était un paramètre d'intérêt secondaire.

- **Niveau de preuve scientifique : faible**

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'un traitement aigu de huit injections de kétamine SC à des doses flexibles de 0,5 à 0,9 mg/kg, comparativement au midazolam SC de 0,025 à 0,045 mg/kg, pourrait potentiellement être associé à une amélioration rapide et statistiquement significative du taux de rémission, lorsque mesuré sur l'échelle MADRS à la fin du traitement. Les taux de rémission observés étaient de 20 % dans le groupe kétamine, comparativement à 2 % dans le groupe midazolam. Toutefois, cet énoncé de preuve repose sur un seul ECRA dans lequel l'usage de kétamine n'est plus associé à une amélioration statistiquement significative du taux de rémission après quatre semaines de suivi, comparativement au midazolam.

- **Niveau de preuve scientifique : faible**

Idées suicidaires

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'une dose unique de kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg, comparativement au midazolam IV à raison de 0,045 mg/kg, pourrait potentiellement être associé à une diminution rapide et statistiquement significative des idées suicidaires lorsque mesurées par les scores de suicidalité ou l'item d'idées suicidaires au score C-SSRS. Toutefois, cet énoncé de preuve repose sur

deux ECRA de faible ampleur parmi lesquels un seul a considéré la diminution des idées suicidaires comme paramètre d'intérêt principal.

- **Niveau de preuve scientifique : faible**

Φ *Les données actuelles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité de la kétamine IM, en doses uniques ou répétées, durant au plus 4 semaines, l'efficacité de la kétamine comparativement au midazolam IM, l'efficacité à long terme de la kétamine IV, IM et SC, comparativement au midazolam. Aucun niveau de preuve scientifique n'a été attribué dans ces contextes.*

3.2.5 Efficacité de la kétamine parentérale comparativement au fentanyl

Parmi les ECRA repérées, un seul a comparé l'efficacité de la kétamine parentérale au fentanyl [Glue *et al.*, 2024]. Dans cette étude qui a porté sur 25 participants, la kétamine était administrée à raison d'une dose unique de 0,5 ou 1 mg/kg par voie IM, comparativement au fentanyl 50 µg IM. Cette étude a employé un devis chassé-croisé selon lequel les participants ont reçu les traitements de façon séquentielle. L'évolution du score sur l'échelle HADS-dépression après 7 jours, et le taux de réponse à 24 heures, défini comme une diminution d'au moins 50 % par rapport au score de base sur l'échelle HADS-dépression, étaient deux paramètres d'intérêt principal [Glue *et al.*, 2024].

3.2.5.1 Symptômes de dépression

Administration unique de 0,5 ou 1,0 mg/kg de kétamine IM

L'usage de kétamine IM, comparativement au fentanyl IM, a été associé à une diminution statistiquement significative de la sévérité de la dépression mesurée après sept jours sur l'échelle HADS-dépression (valeur de $p = 0,003$) [Glue *et al.*, 2024]. Aucune différence significative n'a été observée par les auteurs entre les doses de 0,5 ou 1 mg/kg IM de kétamine, bien que la dose de 1 mg/kg soit associée à un effet antidépresseur plus durable sur 7 jours [Glue *et al.*, 2024].

3.2.5.2 Réponse

Dans cette étude, la réponse au traitement est définie comme une diminution d'au moins 50 % par rapport au score de base sur l'échelle HADS-dépression.

Administration unique de 0,5 ou 1,0 mg/kg de kétamine IM

Quelle que soit la dose administrée (0,5 mg/kg ou 1 mg/kg), l'usage de kétamine IM, comparativement au fentanyl, a été associé à une augmentation statistiquement significative du taux de réponse après 24 heures (56 % contre 4 %; valeur de $p = 0,0001$) [Glue *et al.*, 2024].

3.2.5.3 Rémission

La revue systématique n'a permis de repérer aucune étude ayant évalué l'efficacité de la kétamine parentérale (IV, IM, SC), comparativement au fentanyl, en ce qui a trait au taux de rémission des personnes atteintes de la DRT.

3.2.5.4 Idées suicidaires

La revue systématique n'a permis de repérer aucune étude ayant évalué l'efficacité de la kétamine parentérale (IV, IM, SC), comparativement au fentanyl, en ce qui a trait à la diminution des idées suicidaires des personnes atteintes de la DRT.

Appréciation de la preuve scientifique – kétamine 0,5 à 1 mg/kg IM comparativement au fentanyl 50 µg IM

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer un ECRA, portant sur des adultes qui présentaient une DRT, dans lequel la kétamine administrée à raison de 0,5 à 1 mg/kg IM en dose unique était comparée au fentanyl 50 µg IM. Les énoncés de preuve, le sens de l'effet (● favorable à la kétamine ou non-infériorité ● aucun effet observé dans la littérature analysée ● défavorable à la kétamine ⊕ aucune donnée disponible dans la littérature analysée) et les niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

Sévérité de la dépression

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'une dose unique de kétamine IM à raison de 0,5 ou 1 mg/kg, comparativement au fentanyl 50 µg IM, pourrait potentiellement être associé à une diminution rapide et statistiquement significative de la sévérité de la dépression mesurée après sept jours sur l'échelle HADS-dépression. Toutefois, cet énoncé de preuve repose sur un seul ECRA de faible ampleur.

- **Niveau de preuve scientifique : très faible**

Réponse

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'usage d'une dose unique de kétamine IM à raison de 0,5 ou 1 mg/kg, comparativement au fentanyl 50 µg IM, pourrait potentiellement être associé à une augmentation statistiquement significative du taux de réponse mesuré après 24 heures sur l'échelle HADS-dépression. Les taux de réponse observés étaient de 56 % dans le groupe kétamine, comparativement à 4 % dans le groupe fentanyl. Toutefois, cet énoncé de preuve repose sur un ECRA de faible ampleur.

- **Niveau de preuve scientifique : très faible**

Rémission

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité d'une dose unique de kétamine IM à raison de 0,5 ou 1 mg/kg, comparativement au fentanyl 50 µg IM, en ce qui a trait au taux de rémission.

Φ **Niveau de preuve scientifique : s.o.**

Idées suicidaires

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité d'une dose unique de kétamine IM à raison de 0,5 ou 1 mg/kg, comparativement au fentanyl 50 µg IM, en ce qui a trait à la diminution des idées suicidaires.

Φ **Niveau de preuve scientifique : s.o.**

Φ *Les données actuelles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité de la kétamine IV et SC comparativement au fentanyl IV ou SC, que ce soit en doses uniques ou répétées durant au plus 4 semaines, l'efficacité à long terme de la kétamine parentérale comparativement au fentanyl IM, et ce, pour tous les paramètres cliniques d'intérêt. Aucun niveau de preuve scientifique n'a été attribué dans ces contextes.*

3.2.6 Efficacité de la kétamine parentérale comparativement à l'électroconvulsivothérapie

La recherche systématique de la littérature scientifique a permis de repérer un seul ECRA qui a étudié l'efficacité de la kétamine parentérale comparativement aux ECT [Anand *et al.*, 2023]. Dans cette étude de non-infériorité portant sur 403 participants, la kétamine a été administrée à raison de 0,5 mg/kg IV deux fois par semaine durant trois semaines, et les séances d'ECT étaient tenues trois fois par semaine durant trois semaines. La réponse au traitement sur l'échelle QIDS-SR-16, définie comme une diminution d'au moins 50 % par rapport au score de base sur cette échelle, était le paramètre d'intérêt principal de cette étude [Anand *et al.*, 2023].

3.2.6.1 Sévérité de la dépression

La sévérité de la dépression des personnes atteintes de la DRT n'était pas un paramètre d'intérêt dans l'étude de Anand et coll. (2023).

3.2.6.2 Réponse

Dans leur étude, Anand et coll. ont observé que la kétamine n'était pas inférieure à des séances d'ECT, selon la borne de non-infériorité de 10 % prédéfinie par les auteurs. Sur le taux de réponse mesuré avec l'échelle QIDS-SR-16 des participants au cours des trois jours qui ont suivi une phase aiguë de traitement de trois semaines (55,4 % contre 41,2 %; diff. = 14,2 % (IC 95 % : 3,9 à 24,2 %); valeur de $p < 0,001$) [Anand *et al.*, 2023].

Par ailleurs, un taux de réponse numériquement plus important a été rapporté dans le groupe kétamine, comparativement au groupe ECT, lorsque la réponse était définie comme une diminution d'au moins 50 % par rapport au score de base sur l'échelle MADRS (50,8 % contre 41,4 %; diff. = 9,3 % (IC 95 % : - 0,9 à 19,4 %) [Anand *et al.*, 2023].

3.2.6.3 Rémission

Dans cette étude, la rémission est définie comme un score QIDS-SR-16 de cinq ou moins, ou un score MADRS de 10 ou moins.

Un taux de rémission numériquement plus important a été observé dans le groupe kétamine, comparativement au groupe ECT (QIDS-SR-16 : 32,3 % contre 20,0 %; diff. = 12,3 % (IC 95 % : 3,4 à 21,2 %); MADRS : 37,9 % contre 21,8 %; diff. = 16,2 % (IC 95 % : 7,0 à 25,4 %) [Anand *et al.*, 2023]. Toutefois, les analyses statistiques n'ont pas permis aux auteurs de se prononcer sur la non-infériorité de la kétamine par rapport à la rémission comparativement à l'ECT, car l'étude a été élaborée pour évaluer la non-infériorité de la kétamine sur la réponse au traitement (mesurée avec l'échelle QIDS-SR-16).

3.2.6.4 Idées suicidaires

La diminution des idées suicidaires des personnes atteintes de la DRT n'était pas un paramètre d'intérêt dans l'étude de Anand *et coll.* (2023).

Appréciation de la preuve scientifique – kétamine 0,5 mg/kg IV (deux fois par semaine durant trois semaines) comparativement à des séances d'ECT (trois fois par semaine durant trois semaines)

La revue systématique d'études primaires a permis d'identifier un seul ECRA de non-infériorité, portant sur des adultes qui présentaient une DRT, dans lequel la kétamine administrée à raison de 0,5 mg/kg IV deux fois par semaine durant trois semaines a été comparée à des séances d'ECT à raison de trois fois par semaine durant trois semaines. Les énoncés de preuve, le sens de l'effet (● favorable à la kétamine ou non-infériorité ● aucun effet observé dans la littérature analysée ● défavorable à la kétamine ⊕ aucune donnée disponible dans la littérature analysée) et les niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

Sévérité de la dépression

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité d'un traitement aigu avec de la kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg deux fois par semaine durant trois semaines, comparativement à l'ECT trois fois par semaine durant trois semaines, en ce qui a trait à la sévérité de la dépression.

⊕ Niveau de preuve scientifique : s.o.

Réponse

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, le taux de réponse mesuré avec l'échelle QIDS-SR-16 durant les trois jours suivant un traitement aigu avec de la kétamine, à raison de 0,5 mg/kg IV deux fois par semaine durant trois semaines, ne serait pas inférieur aux séances d'ECT administrée à raison de trois fois par semaine durant trois semaines. Les taux de réponse observés étaient de 55 % dans le groupe kétamine, comparativement à 41 % dans le groupe ECT. Toutefois, cet énoncé de preuve repose sur un seul ECRA dans lequel un plus grand nombre de séances d'ECT aurait pu être associé à un taux de réponse plus élevé.

● Niveau de preuve scientifique : modéré

Rémission

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'est pas possible de se prononcer sur la non-infériorité d'un traitement aigu avec de la kétamine sur le taux de rémission mesuré avec les échelles QIDS-SR-16 ou MADRS lorsque le médicament est administré à raison de 0,5 mg/kg IV deux fois par semaine durant trois semaines comparativement à trois séances d'ECT par semaine durant trois semaines. Les taux de rémission observés étaient de 32 % dans le groupe kétamine, comparativement à 20 % dans le groupe ECT sur l'échelle QIDS-SR-16, et de 38 % dans le groupe kétamine, comparativement à 22 % dans le groupe ECT sur l'échelle MADRS. Cet énoncé de preuve repose sur les résultats d'un paramètre d'intérêt secondaire d'un seul ECRA.

● Niveau de preuve scientifique : faible

Idées suicidaires

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité d'un traitement aigu avec de la kétamine IV à raison de 0,5 mg/kg deux fois par semaine durant trois semaines, comparativement aux ECT trois fois par semaine durant trois semaines, en ce qui a trait à la diminution des idées suicidaires.

Φ Niveau de preuve scientifique : s.o.

Φ *Les données actuelles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité de la kétamine IM et SC, comparativement à des séances d'ECT, ni sur l'efficacité à long terme de la kétamine IV, IM et SC, comparativement à des séances d'ECT. Aucun niveau de preuve scientifique n'a été attribué dans ces contextes.*

3.2.7 Efficacité de la kétamine parentérale comparativement à la SMTr

La revue systématique n'a permis de repérer aucun ECRA ayant évalué l'efficacité de la kétamine parentérale, comparativement à la SMTr, chez des personnes atteintes de la DRT. Aucun niveau de preuve scientifique ne peut être attribué.

3.2.8 Appréciation des données sur l'efficacité par les parties prenantes consultées

Les cliniciens consultés considèrent que les résultats des études sont représentatifs de ce qui est observé dans leur pratique à court terme. Ils mentionnent aussi que le nombre de doses et la fréquence d'administration nécessaires pour maintenir les effets de la kétamine ne sont pas encore bien établis, nécessitant davantage de recherche.

La plupart des psychiatres sollicités ayant de l'expérience avec l'administration de la kétamine choisissent un traitement aigu dans des cas exceptionnels de DRT. Rares sont ceux qui l'emploient à long terme comme traitement de maintien. Selon l'expérience de ces derniers, même les très bons réponders en début de suivi, ou les personnes en rémission, ont une rechute partielle après 6 à 12 mois de traitement. Les rémissions soutenues après un an sont plus rares. Bien que certains rechutent complètement, la majorité des bons réponders auront une réponse partielle soutenue dans le temps avec les traitements de maintenance. Les usagers sont évalués régulièrement, et une discussion éclairée avec le psychiatre permet d'élaborer la stratégie pour la suite selon l'envie ou non de continuer à prendre de la kétamine, leur aisance à espacer davantage ou non les traitements. De l'avis des parties prenantes interrogées, il est crucial d'individualiser la discussion éclairée et de considérer les données limitées sur les bienfaits à long terme et les effets indésirables potentiels de la kétamine administrée dans ce contexte. La décision de poursuivre le traitement repose sur la réponse clinique (mesurée avec une échelle validée, par exemple une diminution de 50 % ou plus du score obtenu avec le MADRS). Idéalement, des interventions psychothérapeutiques devraient être offertes conjointement avec le traitement à la kétamine pour optimiser les bienfaits, mais l'accès limité à la psychothérapie constitue un frein dans plusieurs cas.

Certains cliniciens utilisant la kétamine en traitement de maintien estiment que tout traitement efficace de la DRT doit être poursuivi pour éviter les rechutes. Ils comparent cela aux antidépresseurs usuels, qui ne sont pas cessés quelques semaines après l'obtention de la rémission. Ils jugent éthiquement acceptable de continuer le traitement tant qu'il est efficace, avec un espacement graduel des perfusions jusqu'à l'arrêt qui peut être considéré lorsque la réponse ou la rémission est soutenue. Les psychiatres consultés sont unanimes à propos de la pertinence de cesser les traitements de kétamine en cas de perte de réponse clinique ou lorsqu'une rechute survient malgré l'optimisation du traitement à la kétamine. Même si cela devrait être fait pour tout traitement antidépresseur qui ne serait plus efficace, cela est d'autant plus important pour la kétamine, surtout en raison de la rareté des ressources nécessaires pour l'administrer et pour permettre à de nouveaux usagers de recevoir la kétamine. Il a aussi été souligné que l'effet placebo est important en psychiatrie, mais les preuves de l'efficacité à court

terme de la kétamine vont au-delà de cet effet placebo. Il est d'ailleurs reconnu que les patients qui présentent une dépression hautement réfractaire sont moins susceptibles de répondre à l'effet placebo.

Les experts ont également été interrogés sur la méthodologie des essais cliniques et les paramètres d'intérêt cliniquement importants en DRT. Ils notent que la validité externe freine l'interprétation des données disponibles. En effet, la plupart des personnes potentiellement admissibles à la participation aux ECRA sont exclues des études en raison de comorbidités psychiatriques, qui sont par ailleurs souvent une des raisons de la résistance aux traitements. En pratique, les personnes atteintes d'une DRT ont majoritairement des comorbidités psychiatriques.

Concernant le nombre de participants, les spécialistes en psychiatrie consultés sont d'avis que des essais cliniques avec 30 à 50 participants par groupe sont importants, car il est difficile de recruter des participants atteints de la DRT, d'autant plus que les groupes étudiés doivent être comparables avant l'amorce du traitement. En effet, on peut trouver en DRT beaucoup de populations différentes qui satisferaient les paramètres cliniques d'admissibilité, mais qui donneraient des résultats très différents. Conscients des limites de la littérature sur la kétamine, ils considèrent qu'un usage bien balisé, pour des indications précises, peut parfois sauver la vie de personnes pour qui il n'existe plus d'options thérapeutiques.

Pour certains cliniciens, il est important de considérer également les taux de réponse ou de rémission lorsque ces derniers sont des paramètres d'intérêt secondaire. Par ailleurs, la faible ampleur des cohortes de sujets dans les études publiées complique l'obtention de résultats statistiquement significatifs entre les groupes en raison du manque de puissance. Il a également été rapporté que l'effet observé avec la kétamine IV est suffisamment important pour ne pas nécessiter un grand nombre de participants pour observer une différence significative entre les groupes. Certains cliniciens estiment également que la durée avant la réponse est un paramètre cliniquement pertinent, car elle pourrait réduire la durée du séjour des personnes hospitalisées pour DRT. Par ailleurs, le seuil de diminution de 50 % sur une échelle validée telle que la MADRS pour retenir une réponse est arbitraire, car il est issu d'un consensus établi durant les années 1960. Il est donc important, selon leur perspective, d'avoir une interprétation plus globale qu'un pourcentage d'évolution de la sévérité des symptômes. En effet, une amélioration fonctionnelle permettant de reprendre une vie normale est extrêmement importante, et ce, même si la personne ne satisfait pas aux critères permettant de dire qu'elle a répondu au traitement ou qu'elle est en rémission. Certains cliniciens ont aussi mentionné que les personnes répondent généralement bien à la kétamine en ce qui concerne la diminution des idées suicidaires, et ce, qu'elles soient aux prises avec un trouble bipolaire, un trouble de la personnalité ou un trouble dépressif unipolaire.

Il a aussi été mentionné que le fait de n'avoir qu'une étude qui compare la kétamine aux ECT et aucune étude qui compare la kétamine à la SMTr n'est pas un enjeu, car ce sont des interventions assez différentes. Par ailleurs, la décision clinique dépendra davantage des préférences de la personne et de la disponibilité des traitements (information complémentaire, [section 3.7](#)).

3.2.9 Perspective des usagers en lien avec l'efficacité de la kétamine

Quelques études qualitatives ont exploré les perspectives des personnes traitées avec la kétamine parentérale en DRT [Lapidos *et al.*, 2023; Griffiths *et al.*, 2021; Lascelles *et al.*, 2019]. Deux de ces études incluait des personnes atteintes de dépression bipolaire résistante au traitement, laquelle n'est pas incluse dans le présent mandat, en plus de la dépression unipolaire [Lapidos *et al.*, 2023; Lascelles *et al.*, 2020]. Au total, 60 participants ont participé à ces études; ils viennent du Royaume-Uni [Griffiths *et al.*, 2021; Lascelles *et al.*, 2020; 2019] et des États-Unis [Lapidos *et al.*, 2023].

Avant de recourir au traitement à la kétamine, plusieurs participants ont fait part de l'optimisme et de l'espoir qu'ils entretenaient à l'égard de ce médicament [Lapidos *et al.*, 2023; Lascelles *et al.*, 2020]. Après avoir essayé de multiples options thérapeutiques sans succès, plusieurs se sentaient désespérés de trouver une solution qui pourrait les aider [Griffiths *et al.*, 2021].

Selon les expériences colligées dans ces études, la kétamine produit initialement une sensation d'euphorie, une augmentation des perceptions, une expérience dissociative [Griffiths *et al.*, 2021; Lascelles *et al.*, 2020; 2019]. Par la suite, plusieurs personnes ont noté des effets durant généralement entre 3 et 6 jours, comme une amélioration de l'humeur, une diminution, voire une élimination des idées suicidaires, une meilleure concentration et un meilleur sommeil. Certaines ont également observé une augmentation de la motivation, de la socialisation et de l'activité [Griffiths *et al.*, 2021]. Les améliorations de l'humeur se produisent à des temps variés et pour des durées différentes selon les participants [Lascelles *et al.*, 2020]. Ceux qui obtiennent une rémission partielle ou complète des symptômes ressentent souvent une excitation ou une exubérance en réalisant que leurs symptômes dépressifs se sont améliorés [Lapidos *et al.*, 2023]. Certains ont eu des réflexions significatives durant la perfusion, qui ont aussi continué de les inspirer même sans une rémission [Lapidos *et al.*, 2023]. D'autres ont utilisé l'expérience de la kétamine pour obtenir une rémission plus durable et retourner à une vie plus socialement engagée et active [Griffiths *et al.*, 2021]. Plusieurs personnes ont rapporté une diminution des idées suicidaires, dont la durée variait entre quelques heures (pour les doses uniques) et plusieurs mois (pour les traitements de maintien). Les idées suicidaires réapparaissaient souvent lorsque le traitement était interrompu [Griffiths *et al.*, 2021; Lascelles *et al.*, 2019].

Certaines personnes ayant observé un bénéfice qui durait quelques jours seulement ont mentionné qu'elles devaient apprendre à vivre avec des cycles de hauts et de bas jusqu'à la prochaine perfusion [Griffiths *et al.*, 2021].

Dans l'étude de Lapidos et ses collaborateurs, une bonne partie des participants sans rémission selon le score MADRS qualifiaient subjectivement leur expérience de rémission complète ou partielle, notamment grâce à la diminution des idées suicidaires. Pour d'autres, la réalisation que la dépression demeurerait inchangée a entraîné une profonde déception, renforçant le sentiment que leur trouble dépressif caractérisé n'était pas traitable [Lapidos *et al.*, 2023].

Les parties prenantes consultées ont souligné l'importance de cultiver des attentes réalistes et éclairées, précisant que les personnes atteintes de la DRT peuvent avoir des attentes disproportionnées. Souvent, la kétamine est considérée comme leur dernier espoir. Par ailleurs, certains ont souligné qu'il faut tout de même mousser un peu l'optimisme des personnes et ne pas les décourager d'emblée ni réduire l'effet placebo. Il est important d'expliquer clairement les données disponibles sur l'efficacité de la kétamine en mettant en perspective sa place dans l'arsenal thérapeutique global. Cette approche vise à prévenir le désespoir en cas d'échec du traitement et à maintenir un équilibre entre espoir et réalisme.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à une délibération multidimensionnelle qui s'organise autour des cinq dimensions de l'évaluation. Les constats et enjeux suivants au regard de l'efficacité ont été soulevés :

- Plusieurs guides de pratique et lignes directrices qui abordent la question de l'usage hors indication de la kétamine parentérale en contexte de DRT considèrent ce médicament comme un traitement d'appoint de deuxième intention après l'échec des antidépresseurs de première intention.
- Quelle que soit la durée du traitement (dose unique ou phase de traitement aigu avec des doses multiples durant deux à quatre semaines), la kétamine parentérale semble efficace à court terme, particulièrement pour réduire la sévérité des symptômes de dépression (niveau de preuve scientifique de faible à modéré). Selon l'expérience des psychiatres consultés, l'efficacité à court terme est significative. Les bénéfices perçus par les usagers varient en durée et peuvent entraîner des changements au-delà de l'amélioration de l'humeur selon des études qui ont rapporté l'expérience des personnes.
- Les données disponibles ne permettent pas de déterminer le meilleur moment pour administrer la kétamine en fonction du degré de résistance au traitement ni de savoir quand arrêter le traitement pour limiter le risque de rechute.
- La rémission, une cible cruciale pour réduire le risque de rechute surtout à la suite d'un traitement de première intention du trouble dépressif caractérisé, n'est pas un objectif thérapeutique réaliste pour la population atteinte de la DRT chez qui la prise de la kétamine sera amorcée. Par ailleurs, certaines études évaluent la rémission après 24 heures en se basant sur des critères de score prédéfinis sur une échelle validée, mais sans considérer un éventuel rétablissement fonctionnel qui devrait accompagner une rémission. Un rétablissement fonctionnel avec ou sans rémission est plutôt recherché, car une amélioration significative des symptômes peut permettre aux personnes de tendre vers un

rétablissement, avec une participation à la vie active, des relations sociales et personnelles enrichissantes. Toutefois, aucune étude ne considère le rétablissement fonctionnel des personnes comme paramètre d'intérêt clinique.

- La réponse au traitement ou l'évolution des idées suicidaires étaient majoritairement considérées comme des paramètres d'intérêt secondaire. Dans les essais qui ont comparé l'administration répétée de kétamine IV, aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été observée sur ces paramètres (niveaux de preuve scientifique de très faible à faible), contrairement aux essais qui ont comparé un placebo à une dose unique de kétamine IV (effet favorable au traitement dans ce contexte). Ainsi, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'établir de constats sur l'efficacité de doses répétées de kétamine parentérale en cas de DRT concernant la réponse au traitement ni pour l'évolution des idées suicidaires.
- Compte tenu du stade précoce de l'évolution des connaissances associées à l'usage de la kétamine en contexte de DRT, il est possible que les pratiques changent en fonction des données à venir dans la littérature.

Choix de la posologie

- Selon les données issues des études ou des GPC, la kétamine peut être administrée en dose unique, ou sous la forme d'une phase de traitement aiguë avec plusieurs administrations durant plusieurs semaines. Aucun spécialiste en psychiatrie consulté n'administre la kétamine en dose unique en raison du risque élevé de rechute. La kétamine est principalement administrée sous la forme d'un traitement aigu de 4 à 6 perfusions, à raison de 2 injections par semaine durant 2 à 3 semaines. La posologie IV correspond à celle des essais cliniques et des recommandations des GPC. L'utilisation des voies IM et SC, avec un niveau de preuve scientifique plus faible, reste exceptionnelle et n'est pas recommandée lors d'une première administration. Ces voies, lorsqu'elles sont utilisées, servent à des traitements de maintien.
- Pour les traitements de maintien, utilisés par une minorité de psychiatres consultés, la kétamine est majoritairement administrée toutes les deux à quatre semaines. Les usagers sont évalués avant chaque administration et une discussion éclairée avec le psychiatre permet d'élaborer la stratégie de traitement. Selon leur expérience, la majorité des bons répondeurs vont maintenir une réponse partielle après 6 à 12 mois, tandis que les rémissions soutenues après un an sont rarissimes et que certains rechutent complètement.

3.3 Innocuité

3.3.1 Effets indésirables de la kétamine en contexte de DRT

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les guides de pratique clinique concernant l'usage de la kétamine IV en DRT incluent des symptômes dissociatifs, l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, la somnolence, la vision floue, les maux de tête, l'agitation, la bouche sèche, la sensation d'inconfort abdominal et les nausées. Ces effets sont généralement légers et transitoires [American Association of Nurse Anesthesiology, 2024; Thase et Connolly, 2024; Yroni *et al.*, 2024; College of Physicians and Surgeons of British Columbia, 2023; National Health Service, 2023; Moeller *et al.*, 2022; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; 2022b; The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP), 2022; College of Physicians and Surgeons of Alberta, 2021; Swainson *et al.*, 2021]. Selon certains GPC, des symptômes dissociatifs de légers à modérés, tels que des sensations oniriques, des étourdissements, de la confusion, des pensées inhabituelles et des illusions de perception, sont ressentis par 50 à 80 % des personnes, culminant au cours des 30 à 60 minutes et disparaissant généralement durant l'heure suivant la perfusion [Lam *et al.*, 2024; American Psychiatric Nurses Association, 2023; National Health Service, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; 2022b]. [Lam *et al.*, 2024; APNA, 2023; NHS, 2023; VA/DoD, 2022a; VA/DoD, 2022b]. Les effets psychotomimétiques graves sont rares, selon l'information colligée dans les guides de pratique clinique consultés.

Concernant les effets cardiorespiratoires, l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est généralement légère et transitoire, avec de rares événements cardiovasculaires graves ou persistants signalés [Thase et Connolly, 2024; National Health Service, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; 2022b; The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP), 2022; Swainson *et al.*, 2021]. En effet, comparativement aux doses anesthésiques, les doses antidépressives de kétamine IV comportent un risque moindre de modifications cardiovasculaires marquées ou de dépression respiratoire. Les changements physiologiques durant la perfusion reviennent généralement aux valeurs initiales durant les 40 à 80 minutes suivant l'administration, ce qui correspond à la baisse des taux plasmatiques de kétamine [Swainson *et al.*, 2021].

À l'instar de ce que rapportent les guides de pratique clinique consultés, les effets indésirables de la kétamine qui ont été notés dans les 15 études répertoriées étaient généralement transitoires et d'intensité légère à modérée [Ahmed *et al.*, 2023; Price *et al.*, 2022]. Ces effets ont persisté au plus jusqu'à deux à quatre heures suivant la perfusion [Glue *et al.*, 2024; Singh *et al.*, 2016; Murrough *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006]. Des effets psychoactifs (euphorie) ou de dissociation (déréalisation, dépersonnalisation) ont été observés lors des essais cliniques [Glue *et al.*, 2024; Zolghadriha *et al.*, 2024; Ahmed *et al.*, 2023; Anand *et al.*, 2023; Loo *et al.*, 2023; Su *et*

al., 2023; Lijffijt *et al.*, 2022; Phillips *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2016; Zarate *et al.*, 2006]. Deux études ont toutefois noté une intensité des symptômes dissociatifs qui diminuait avec la répétition des perfusions au fil des semaines [Phillips *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2016]. Les effets psychoactifs se résolvait généralement en deux à trois heures [Loo *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2023; Ionescu *et al.*, 2019; Phillips *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2016; Murrough *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006]. Dans l'étude de Glue et ses collaborateurs, qui a administré la kétamine par voie IM, les effets dissociatifs ont débuté après trois à cinq minutes, avec un pic d'effet après 15 à 30 minutes, suivi d'une diminution graduelle [Glue *et al.*, 2024]. Un autre effet indésirable fréquemment observé avec la kétamine dans les études en contexte de DRT a été l'augmentation de la tension artérielle [Anand *et al.*, 2023; Loo *et al.*, 2023; Lijffijt *et al.*, 2022; Fava *et al.*, 2020; Phillips *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2017; Murrough *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006]. Les augmentations observées étaient, en moyenne, généralement d'au plus 25,3 mmHg pour la tension artérielle systolique et de 15,7 mmHg pour la tension artérielle diastolique [Glue *et al.*, 2024; Phillips *et al.*, 2019]. Dans une étude, les tensions artérielles systoliques et diastoliques étaient d'autant plus élevées que les doses de kétamine l'étaient, suggérant une relation dose-dépendante [Fava *et al.*, 2020]. Le retour à la tension artérielle de base s'est produit entre 10 min et 2 heures après la fin de la perfusion [Glue *et al.*, 2024; Loo *et al.*, 2023; Phillips *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2017; Murrough *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006].

Les autres effets indésirables les plus communs observés étaient les suivants :

- Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements [Glue *et al.*, 2024; Zolghadriha *et al.*, 2024; Fava *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2016; Murrough *et al.*, 2013], bouche sèche [Murrough *et al.*, 2013]
- Effets sur le système nerveux central : étourdissements [Glue *et al.*, 2024; Zolghadriha *et al.*, 2024; Ahmed *et al.*, 2023; Phillips *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2016; Murrough *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006], céphalées [Zolghadriha *et al.*, 2024; Ahmed *et al.*, 2023; Fava *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2016; Murrough *et al.*, 2013], agitation, troubles de la coordination ou de concentration [Murrough *et al.*, 2013], anxiété [Zolghadriha *et al.*, 2024; Singh *et al.*, 2016], faiblesse ou fourmillements [Phillips *et al.*, 2019], vision brouillée ou troubles visuels [Glue *et al.*, 2024; Zolghadriha *et al.*, 2024; Phillips *et al.*, 2019; Murrough *et al.*, 2013; Zarate *et al.*, 2006];
- Effets musculosquelettiques [Anand *et al.*, 2023]

3.3.2 Effets de la kétamine sur la cognition

Durant les deux heures suivant l'administration de la kétamine, des effets indésirables sur la neurocognition peuvent survenir, comme une diminution de l'acuité mentale, de la concentration et de la mémoire [Zanos *et al.*, 2018]. Le mésusage chronique de kétamine à haute dose a été associé à des troubles neurocognitifs [Swainson *et al.*, 2021], mais certaines études ont tenté de déterminer si la kétamine administrée dans un contexte de DRT pouvait avoir des effets délétères persistants sur la cognition.

Une étude a évalué les effets neurocognitifs d'une dose unique de 0,5 mg/kg de kétamine IV comparativement au midazolam (0,045 mg/kg). Les effets neurocognitifs ont été quantifiés au moyen des tests *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB) au début de l'étude, puis sept jours après le traitement, et la kétamine n'a été associée à aucun effet délétère sur la performance neurocognitive comparativement au midazolam [Murrough *et al.*, 2015].

Une étude a évalué les changements cognitifs pouvant survenir après des doses répétées (deux fois par semaine durant quatre semaines) de kétamine sous-cutanée à raison de 0,5 à 0,9 mg/kg, comparativement au midazolam à raison de 0,025 à 0,045 mg/kg. Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée à la fin du traitement entre les groupes kétamine et midazolam concernant le temps de réaction, la mémoire de travail, l'apprentissage et la mémoire verbale ou visuelle ainsi que la flexibilité cognitive [Martin *et al.*, 2024].

3.3.3 Effets indésirables de la kétamine à long terme

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, les effets indésirables d'une administration répétée à long terme demeurent méconnus.

3.3.4 Effets indésirables de la kétamine en contexte de soins anesthésiques

Selon la monographie, l'augmentation transitoire de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle est caractéristique lors de l'usage de la kétamine en anesthésie. Dans ce contexte, la tension artérielle s'élève habituellement peu après l'injection (élévation maximale médiane entre 20 et 25 % des valeurs avant l'anesthésie), atteignant un maximum en quelques minutes avant de revenir aux valeurs préanesthésie. Des cas d'hypotension, d'arythmie et de bradycardie ont été signalés à l'occasion [SteriMax Inc., 2023]. Selon la monographie de la kétamine, même aux doses anesthésiques normales, un faible pourcentage de personnes traitées a présenté une dépression respiratoire légère ou modérée, qui a été passagère [SteriMax Inc., 2023].

La monographie mentionne aussi des effets possibles après l'anesthésie, tels que des rêves réalistes, un état de rêve, de la confusion (avec ou sans activité psychomotrice), de l'excitation, des délires et parfois des hallucinations. Ces états, parfois accompagnés de confusion, d'excitation et de comportement bizarre, laissent chez un petit nombre de personnes le souvenir d'une expérience déplaisante. Ces réactions ne durent habituellement que quelques heures, bien que des récurrences de ces états aient été observées jusqu'à 24 heures après l'intervention. Selon la monographie, aucun effet psychologique résiduel consécutif à l'emploi de la kétamine n'a été observé. Ces réactions sont moins fréquentes chez les jeunes (15 ans ou moins) et chez les personnes âgées (plus de 65 ans), ainsi que lorsque la kétamine est administrée par voie intramusculaire [SteriMax Inc., 2023]. Les manifestations psychiques, en particulier les états de type onirique et les délires, peuvent être réduites avec des doses plus faibles associées à du diazépam IV et en évitant les stimulations auditives, tactiles et visuelles durant la période de récupération [SteriMax Inc., 2023].

La monographie de la kétamine mentionne aussi une augmentation de la tonicité des muscles squelettiques, entraînant chez certains des contractions toniques et cloniques parfois épileptiformes. Des effets tels que la vision brouillée, le nystagmus et la diplopie sont souvent observés pendant la phase de récupération. Selon la monographie, les réactions d'anorexie, de nausées ou de vomissements sont minimales, ce qui permet aux personnes traitées d'ingérer des liquides peu de temps après avoir repris conscience. La kétamine provoque aussi une augmentation légère et transitoire de la pression intraoculaire, sans toutefois aggraver le glaucome [SteriMax Inc., 2023].

3.3.5 Effets indésirables de la kétamine en contexte de douleur chronique

Dans un contexte différent de la DRT, la kétamine est administrée en dernier recours pour certaines conditions de douleur chronique réfractaire, notamment le syndrome douloureux régional complexe et la fibromyalgie, bien que ces indications ne soient pas reconnues par Santé Canada. En 2024, le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) a examiné la littérature sur l'usage de la kétamine administrée par voie intraveineuse dans ces conditions. Se basant sur deux revues systématiques Cochrane et deux rapports de l'Agence des médicaments du Canada (AMC), les principaux effets indésirables de la kétamine lorsqu'elle est utilisée en contexte de douleur chronique sont les effets psychotomimétiques, la sensation d'inconfort, les étourdissements, la fatigue, les nausées et les maux de tête. Ces effets étaient de courte durée et gérables. Le rapport du PGTM mentionne également l'absence de données à long terme à cet égard [PGTM, 2024].

3.3.6 Effets indésirables observés chez des consommateurs de kétamine

La kétamine, avec peu d'effets cardiovasculaires graves et sans risque de dépression respiratoire significatifs à doses thérapeutiques, est un agent de choix pour les sédations procédurales en médecine d'urgence. Cependant, ces mêmes propriétés pharmacodynamiques avantageuses en font aussi une drogue récréative prisée pour son profil sécuritaire [Larocque et Gosselin, 2013].

Récemment, l'utilisation illicite de kétamine a été largement médiatisée, mettant en lumière les risques de mésusage. Selon certaines parties prenantes, la kétamine est une drogue recherchée de façon assez « vigoureuse » dans la rue, bien qu'il n'y ait pas de portrait précis de son usage illicite au Canada. Au Royaume-Uni, le nombre de personnes adultes traitées pour abus de kétamine est passé de 426 en 2014-2015 à 2 211 en 2022-2023 [Office for Health Improvement and Disparities, 2023].

Chez les consommateurs de kétamine qui abusent d'autres drogues, des déficits de la mémoire verbale et visuelle ont été observés, détectables même après l'arrêt de la consommation [Larocque et Gosselin, 2013]. Des cas d'irritation sévère et d'inflammation des voies urinaires et de la vessie, y compris la cystite, ont été signalés chez des personnes qui avaient des antécédents d'utilisation chronique ou d'abus de kétamine [SteriMax Inc., 2023]. Les symptômes incluent dysurie, ténesme, hématurie douloureuse et hydronéphrose bilatérale. L'analyse et les cultures d'urine sont habituellement

négatives, mais un épaissement de la muqueuse vésicale peut être observé par tomodynamométrie ou cystographie. Les lésions épithéliales seraient proportionnelles à l'importance de l'utilisation de la kétamine. Cesser l'usage de kétamine suffit généralement pour soulager les symptômes, mais certains cas sévères ont nécessité une cystotomie [Larocque et Gosselin, 2013]. De plus, une étude de cohortes rétrospective a observé que la survenue d'hydronéphrose chez les consommateurs chroniques de kétamine était un facteur prédictif indépendant du déclin de la fonction rénale, et qu'à la suite de cette complication la vigilance quant à la détérioration de la fonction rénale est requise [Ou *et al.*, 2020].

Enfin, des crampes abdominales de type colique biliaire ont également été rapportées avec l'utilisation chronique de kétamine, surtout avec consommation importante. Ces crampes peuvent être interprétées comme un symptôme de retrait, incitant les utilisateurs à consommer de nouveau, rendant ainsi le sevrage d'autant plus difficile [Larocque et Gosselin, 2013].

3.3.7 Appréciation de l'innocuité par les parties prenantes consultées

Malgré les inquiétudes légitimes concernant l'administration de la kétamine en contexte de DRT, les spécialistes en psychiatrie consultés estiment que le rapport risque/bénéfice est favorable. La kétamine permet de sauver des vies, directement ou à long terme, en contribuant à un retour à un niveau de fonctionnement qui permet aux personnes de retrouver une vie normale, ou presque, avec des effets indésirables transitoires d'intensité légère à modérée. Les cliniciens consultés n'ont donc pas d'inquiétude concernant la toxicité aiguë de la kétamine en dose sous-anesthésique pour le traitement aigu de la DRT lorsque ce traitement est cliniquement bien encadré. Avec le recul de plusieurs années d'utilisation, certains cliniciens jugent même que les précautions à court terme sont parfois excessives.

La plus grande inconnue reste l'usage à long terme, car les données disponibles proviennent de personnes toxicomanes qui utilisent le plus souvent des formes non pharmacologiques. Il est difficile de comparer ces doses avec celles administrées en cas de DRT. Les parties prenantes consultées anticipent une augmentation des effets rares avec un plus grand nombre de personnes utilisant la kétamine (p. ex. laryngospasme, cystite ulcéreuse). Le laryngospasme, qui nécessite une réponse urgente et structurée, pourrait constituer un défi dans les milieux peu habitués à gérer des problèmes de santé physique. Un protocole d'usage de la kétamine devrait inclure des directives pour gérer ces effets indésirables rares.

Les parties prenantes consultées soulignent l'importance de colliger des données dans une base de pharmacovigilance, notamment sur l'usage à long terme pour les personnes en traitement de maintien, afin d'aider les futurs usagers à prendre des décisions éclairées. Cela pourrait également rassurer la population et les cliniciens qui n'ont pas d'expérience avec la kétamine sur le caractère généralement sécuritaire de son usage en traitement de la DRT.

Il a également été mentionné par des spécialistes en psychiatrie que les médicaments de première intention ont parfois un profil d'innocuité défavorable à long terme (p. ex. hypertension, torsades de pointe avec certains antidépresseurs et dyslipidémie, diabète, troubles métaboliques avec certains antipsychotiques parfois ajoutés comme potentialisateurs au traitement), et que ces médicaments sont pris à domicile sans surveillance médicale directe.

3.3.8 Perspective des usagers en lien avec l'innocuité

Dans la littérature sur les expériences des usagers avec la kétamine en cas de DRT, les effets indésirables observés durant la perfusion incluent principalement la dissociation et une sensation étrange et surréelle, tous transitoires et résolus peu après le traitement. Les effets post-traitement incluent surtout la fatigue et les céphalées [Griffiths *et al.*, 2021; Lascelles *et al.*, 2020; 2019]. Certains usagers ont eu des effets indésirables qui les ont empêchés de recevoir plusieurs traitements. Une minorité craignait une dépendance à long terme à la kétamine [Lascelles *et al.*, 2020], et certains étaient réticents à l'idée de subir des effets psychotomimétiques comme la dissociation [Lascelles *et al.*, 2020].

3.4 Précautions à l'usage de la kétamine

En raison du manque de données scientifiques et cliniques, l'usage de la kétamine pour traiter la DRT est déconseillé en pédiatrie [CPSBC, 2023; RANZCP, 2022; Swainson *et al.*, 2021], en gériatrie [CPSBC, 2023; VA/DoD, 2022b; RANZCP, 2022; Swainson *et al.*, 2021] ou en grossesse [AANA, 2024; APNA, American Psychiatric Nurses Association, 2023; VA/DoD, 2022a; Swainson *et al.*, 2021].

3.4.1 Contre-indications et précautions à l'usage de la kétamine en cas de DRT

Les contre-indications (absolues ou relatives) à l'usage de la kétamine en cas de DRT rapportées par les guides retenus incluent l'hypertension non contrôlée, l'hypertension intracrânienne, une décompensation cardiaque sévère, une maladie cardiovasculaire instable ou aiguë ou l'usage de drogue [AANA, 2024; APNA, 2023; VA/DoD, 2022a; Swainson *et al.*, 2021].

Les guides de pratique clinique rapportent également des situations et populations pour lesquelles l'usage de la kétamine en cas de DRT n'est pas recommandé :

Consentement et aptitude de l'utilisateur :

- Absence de consentement de l'utilisateur [NHS, 2023];
- Inaptitude de l'utilisateur [NHS, 2023].

Comorbidités importantes et non traitées :

- Maladie cardiovasculaire, thyroïdienne, glaucome, augmentation de la pression intracrânienne, épilepsie, malformation artérioveineuse, antécédent d'hémorragie intracérébrale, condition cérébrovasculaire ou respiratoire instable [APNA, 2023; CPSBC, 2023; NHS, 2023; CPSA, 2021].

Comorbidités psychiatriques :

- Symptômes psychotiques, démence, trouble bipolaire, schizophrénie, *delirium* [AANA, 2024; APNA, 2023; VA/DoD,2022a; Swainson *et al.*, 2021];
- Antécédents actuels ou récents de psychose [APNA, 2023; NHS, 2023];
- Incapacité à s'abstenir de consommer de l'alcool durant au moins trois jours [APNA, 2023; NHS, 2023];
- Antécédents de toxicomanie/dépendance en raison du risque de dépendance ou d'abus de kétamine [APNA, 2023; CPSBC, 2023; VA/DoD,2022a; Swainson *et al.*, 2021].

Conditions spécifiques :

- Grossesse, allaitement, FIV (fécondation *in vitro*) ou en cours de tentative pour avoir un bébé [APNA, 2023; NHS, 2023].

En lien avec les médicaments :

- Antécédents d'épisodes maniaques induits par des médicaments [NHS, 2023];
- Prise de médicaments pouvant interférer avec le traitement à la kétamine [APNA, 2023; CPSBC, 2023; VA/DoD,2022a; Swainson *et al.*, 2021].

Selon la monographie de la kétamine, en contexte d'anesthésie, les troubles liés à l'usage d'alcool ou de drogues ainsi que l'hypertension intracrânienne entraînent des précautions à prendre avant son utilisation. Les contre-indications incluent les antécédents d'accident vasculaire cérébral, les cas où une élévation notable de la tension artérielle constituerait un risque grave, par exemple en présence d'une hypertension importante, les cas où des personnes présentent une décompensation cardiaque grave, les interventions sur le pharynx, le larynx ou l'arbre bronchique (à moins que des myorelaxants appropriés ne soient administrés) et les antécédents de réaction allergique à la kétamine [SteriMax Inc., 2023].

Les sites Web de référence pour l'allaitement [E-lactation](#), [LactMed^{MD}](#) et [CRAT](#) ont été consultés. Ces sites rapportent l'information pour un usage en anesthésie et non en contexte de DRT. Néanmoins, selon l'information tirée de ces sources, la kétamine est généralement compatible avec l'allaitement, car le passage dans le lait maternel est minime et non cliniquement significatif (basé sur Wolfson *et al.*, 2023). De même, aucun effet indésirable n'a été observé chez les enfants allaités dont les mères avaient reçu un traitement à la kétamine [Gilder *et al.*, 2021]. L'OMS considère que la kétamine est compatible avec l'allaitement (contexte d'anesthésie) [OMS, 2022]. Concernant la

grossesse, la kétamine ne fait pas partie de la liste des médicaments dangereux dans ce contexte selon le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Par contre, selon l'information sur la plateforme Suisse [Praticien addiction](#), et un avis de la commission de la transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé), la kétamine traverse la barrière placentaire et est connue pour son effet neurotoxique sur le fœtus. Cependant, la HAS précise que les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène. Bien qu'il n'y ait pas de preuve de fœtotoxicité à ce jour, il n'est toutefois pas possible d'exclure tout risque, selon les auteurs. C'est pourquoi il est préférable de ne pas administrer la kétamine durant le premier trimestre de la grossesse, d'après eux. Si nécessaire, son utilisation pourrait exceptionnellement être envisagée au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse. Le cas échéant, afin d'éviter une hypertonie utérine, la dose maximale de kétamine conseillée en anesthésie est de 1,5 mg/kg, au lieu de la posologie usuelle qui est de 2,5 mg/kg [HAS, 2018].

Les spécialistes en psychiatrie consultés mentionnent les contre-indications absolues suivantes à l'utilisation de la kétamine en cas de DRT :

- Antécédent de réaction allergique à la kétamine ou à l'eskétamine;
- Situations où une augmentation de la pression artérielle pourrait représenter un risque important;
- Symptômes psychotiques actifs;
- Délirium actif ou récent.

Le *delirium* actif ou récent durant la dernière semaine a été unanimement considéré comme une contre-indication absolue à l'usage de la kétamine. Il a été recommandé d'attendre la résolution du *delirium* avant d'envisager la kétamine comme une option de traitement.

Pour les personnes qui ont des antécédents de psychose, il a été noté que la kétamine pourrait exacerber les symptômes psychotiques, mais que chaque cas doit être évalué individuellement. Une surveillance étroite et des consultations spécialisées ont été recommandées pour ces personnes.

Les maladies cardiaques ont été discutées en tant que contre-indications potentielles, mais il a été noté que les termes employés, tels que « maladie cardiaque instable ou non traitée », étaient trop vagues. Il a été suggéré de préciser ces termes pour inclure des conditions spécifiques comme l'infarctus du myocarde récent ou les maladies ischémiques sévères. À l'inverse, une tachycardie supraventriculaire pourrait ne pas être traitée, mais ne devrait pas empêcher d'administrer la kétamine. Il a également été recommandé de considérer que ces conditions sont plutôt des contre-indications relatives, nécessitant une consultation en cardiologie pour évaluer les risques avant l'administration de la kétamine. L'importance de définir clairement les risques associés à l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque durant la perfusion a été soulignée. Les événements cardiovasculaires récents, tels qu'un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral survenus au cours des trois mois précédents, sont généralement considérés comme des contre-indications absolues par

les psychiatres qui prescrivent de la kétamine. Il a été noté que ces conditions augmentent considérablement les risques de complications graves lors de l'administration de la kétamine, en raison de ses effets sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque. L'hypertension non contrôlée a été discutée comme une contre-indication absolue à l'administration de la kétamine. Il a été souligné que la kétamine peut provoquer une augmentation significative de la pression artérielle, ce qui peut être dangereux pour les personnes qui souffrent d'hypertension non contrôlée. Une pression artérielle supérieure à 160/100 mmHg a été mentionnée comme un seuil critique, d'autres ont indiqué tolérer jusqu'à une tension artérielle (TA) systolique de 180 mmHg et une fréquence cardiaque de 140 battements par minutes (bpm) avec la kétamine. Les antécédents d'hémorragie intracérébrale sont aussi considérés comme une contre-indication absolue à l'administration de la kétamine. Le principe sous-jacent aux différentes contre-indications cérébrovasculaires et cardiovasculaires est qu'en somme une augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque durant la perfusion représente un risque substantiel dans certaines conditions.

Le trouble lié à l'usage de substances a été discuté comme une contre-indication relative. Il a été noté que la kétamine a des propriétés euphorisantes et pourrait être mal utilisée par les usagers qui ont des antécédents de troubles liés à l'usage de substances. Une évaluation des risques et des bénéfices, ainsi qu'une surveillance rapprochée sont donc essentielles dans ce contexte.

L'âge supérieur à 80 ans a été signalé comme une contre-indication relative plutôt qu'absolue. Il a été noté que, bien que les données sur l'utilisation de la kétamine chez les personnes âgées soient limitées, il n'y a pas de preuve claire d'un risque accru uniquement en raison de l'âge.

Concernant la grossesse, les membres du comité consultatif ont débattu de la pertinence de la considérer comme une contre-indication absolue. Il a été souligné que la dépression sévère non traitée durant la grossesse peut entraîner des complications graves, et que la kétamine pourrait être le seul traitement efficace dans certains cas. Par conséquent, il a été proposé de traiter la grossesse comme une contre-indication relative, nécessitant des précautions particulières, des consultations avec des spécialistes, des discussions avec la personne et une évaluation des risques et bénéfices. La prudence a été recommandée, avec une surveillance étroite et des consultations spécialisées pour les femmes enceintes qui reçoivent de la kétamine.

Lors de la discussion sur l'allaitement, plusieurs membres ont exprimé des réserves quant à l'inclusion de l'allaitement comme contre-indication absolue à l'usage de la kétamine. Il a été noté que les données disponibles, mais limitées, montrent que moins de 1 % de la dose pédiatrique de kétamine passe dans le lait maternel durant les 12 heures postinjection ou perfusion, ce qui semble indiquer un faible risque pour le nourrisson. Cependant, certains membres ont exprimé leur malaise à exposer de façon volontaire un deuxième individu en cours de neurodéveloppement. En raison du manque de données exhaustives et de la prudence nécessaire, certains ont suggéré de considérer l'allaitement comme une contre-indication relative plutôt qu'absolue. L'ECT requiert quand même de l'anesthésie. La kétamine pourrait représenter une option

intéressante pour cette population, puisque la dépression post-partum est difficile à traiter. Certaines parties prenantes ont mentionné recommander l'allaitement intermittent, où la mère peut interrompre l'allaitement durant 24 heures après l'administration de la kétamine.

Les troubles neurocognitifs sévères, tels que la démence, ont été discutés comme des contre-indications potentielles à l'usage de la kétamine. Il a été proposé de les considérer comme des contre-indications relatives plutôt qu'absolues, en tenant compte du stade et de la sévérité du trouble. Il a été noté que, dans certains cas de dépression avec des troubles neurocognitifs précoces, la kétamine pourrait être bénéfique. Une évaluation clinique approfondie et une surveillance étroite ont été recommandées pour ces personnes.

La notion d'inaptitude et de consentement a été discutée. Certains membres ont proposé de considérer l'incapacité à consentir comme une contre-indication absolue, puisqu'elle peut regrouper le *delirium* et les troubles neurocognitifs assez sévères, tandis que d'autres ont souligné que dans certains cas un consentement substitué pourrait être obtenu. Il a été recommandé de ne pas inclure l'incapacité à consentir comme une contre-indication absolue, mais de souligner l'importance du consentement éclairé et de la possibilité d'obtenir un consentement substitué lorsque nécessaire. Au Québec, il est possible d'avoir un mandat d'inaptitude par le biais du Curateur public ou d'obtenir une ordonnance de traitement devant un juge. Pour l'instant, les cliniciens consultés n'ont pas eu recours au consentement substitué concernant la kétamine, mais cela pourrait être différent dans le futur.

La déficience intellectuelle a été discutée comme une contre-indication relative. Il a été noté que la capacité à consentir au traitement doit être évaluée individuellement, et que dans certains cas les personnes qui présentent une déficience intellectuelle légère pourraient être capables de consentir à la prise de kétamine. Une évaluation clinique approfondie et des consultations spécialisées ont été recommandées.

L'apnée du sommeil non traitée a aussi été mentionnée comme une autre contre-indication relative, puisqu'il est très commun que cette condition cause des symptômes dépressifs réfractaires. Selon les perspectives recueillies, cette condition peut augmenter les risques de complications médicales.

Bien qu'il pourrait être pertinent de dresser une liste de contre-indications relatives au traitement, il apparaît compliqué pour les cliniciens consultés de produire une liste exhaustive, d'autant qu'il est important de laisser de la latitude aux prescripteurs et aux personnes pour la prise de décision partagée.

3.4.2 Risque de mésusages

Comme mentionné précédemment, l'utilisation illicite de kétamine pour un usage récréatif est présente au Québec comme ailleurs. C'est pourquoi il est pertinent de s'intéresser au mésusage de cette substance et aux enjeux de santé publique que cette consommation peut entraîner, découlant ou non d'un usage en cas de DRT. L'existence d'un phénomène de dépendance et de symptômes de sevrage à la kétamine n'est pas claire. Cependant, le phénomène de tolérance est bien décrit en analgésie ou en anesthésie thérapeutique chez l'enfant et en usage récréatif. Un syndrome de sevrage psychologique marqué par de l'anxiété et un fort désir de consommer a été rapporté par certains auteurs. Des symptômes somatiques tels que des tremblements, de la diaphorèse et des palpitations sont aussi possibles à l'arrêt de la consommation [Larocque et Gosselin, 2013].

Selon les cliniciens consultés, le risque de toxicomanie ou d'abus peut aussi être une raison d'exclusion du traitement à la kétamine. Toutefois, certains ont des réserves par rapport à cela, et cette condition a été retirée des critères de contre-indications dans certains établissements. Le risque de dépendance ou d'abus est considéré comme très faible, voire nul, en raison de l'importante différence de dose entre un traitement de quelques milligrammes en cas de dépression et plusieurs grammes dans la rue. Au Québec, la kétamine administrée dans le cadre d'un traitement de la DRT n'est jamais en possession de l'utilisateur. Celle-ci est distribuée et administrée par des professionnels de la santé. Cela diminue donc les risques d'abus potentiels. Le trouble d'usage des substances est un facteur de risque important de dépression et de résistance aux traitements, mais il est crucial de ne pas priver ces personnes d'un traitement potentiellement efficace. Mentionner les préoccupations et le risque d'abus est une bonne pratique, mais cela ne devrait pas être une contre-indication absolue. Une durée prolongée du traitement ou une administration extrahospitalière sont des contextes qui seraient plus propices à une dérive. Il est donc important de considérer les risques associés à l'usage de multiples substances.

3.4.3 Interactions médicamenteuses

La kétamine n'inhibe ni n'induit les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) et elle est peu susceptible de provoquer des interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives à des doses sous-anesthésiques pour le traitement de la dépression [Swainson *et al.*, 2021]. Comme mentionné précédemment, ce médicament est principalement métabolisé par le CYP3A4. Ainsi, la prise simultanée d'inhibiteurs du CYP3A4 peut, en théorie, augmenter, par exemple, les effets indésirables de la kétamine. C'est pourquoi la prise en considération de l'histoire médicamenteuse (p. ex. ritonavir, clarithromycine) et de certaines habitudes alimentaires (p. ex. consommation de pamplemousse ou de son jus) sont des aspects à examiner avant l'administration de kétamine pour déterminer la posologie optimale avec laquelle amorcer le traitement, bien que ce ne soit pas une information trouvée dans les guides de pratique clinique analysés.

Par ailleurs, les médicaments agissant sur le système glutaminergique ou GABAergique peuvent compromettre la réponse antidépressive. Il est conseillé de suspendre ou d'arrêter tout agent GABAergique ou glutaminergique, comme les benzodiazépines, avant une perfusion de kétamine [Thase et Connolly, 2024; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; Swainson *et al.*, 2021]. Selon l'*American Association of Nurse Anesthesiology (AANA)*, la kétamine est associée à peu d'interactions médicamenteuses et elle peut être associée à des antidépresseurs, des benzodiazépines ou d'autres médicaments psychotropes sans contre-indication [AANA, 2024]. Toutefois, en raison du potentiel théorique des benzodiazépines à atténuer les effets antidépresseurs de la kétamine, certains auteurs recommandent que les personnes qui prennent des benzodiazépines attendent que la dernière dose de benzodiazépine soit éliminée avant de recevoir de la kétamine [Thase et Connolly, 2024; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; Swainson *et al.*, 2021]. Certains guides recommandent également d'éviter l'administration concomitante de benzodiazépines et d'autres médicaments anticonvulsivants et sédatifs, car ces médicaments peuvent interférer avec la réponse de la kétamine ou aggraver les effets sédatifs [Thase et Connolly, 2024; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; Swainson *et al.*, 2021].

L'utilisation concomitante d'antidépresseurs et de kétamine semble sûre et bien tolérée, bien qu'une prudence particulière soit indiquée avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Selon l'AFPBN, les antidépresseurs de type inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline, la mirtazapine, les tricycliques ou la vortioxétine peuvent être administrés en première intention conjointement avec la kétamine [Yrondi *et al.*, 2024]. Le CANMAT et Thase et Connolly mentionnent que l'usage concomitant avec des antidépresseurs semble sécuritaire et bien toléré, mais des précautions sont nécessaires avec les IMAO, selon le CANMAT, en raison du risque théorique de crise hypertensive [Swainson *et al.*, 2021] [Thase et Connolly, 2024; Swainson *et al.*, 2021]. Certains auteurs recommandent de commencer la prise d'un antidépresseur ou d'un médicament d'appoint non encore essayé en même temps qu'une série de perfusions de kétamine ou peu de temps après [Thase et Connolly, 2024; Swainson *et al.*, 2021].

La kétamine peut augmenter les effets d'autres sédatifs, tels que les barbituriques, les opioïdes, les anesthésiques et l'alcool. L'utilisation concomitante de ces substances peut retarder la récupération après la perfusion de kétamine en exerçant un effet dépressif sur le système nerveux central [VA/DoD, SteriMax Inc., 2023; 2022a]. Selon le VA/DoD, les personnes qui prennent ces médicaments, sauf en cas d'intoxication aiguë ou nécessitant une désintoxication, peuvent recevoir de la kétamine [VA/DoD, 2022a].

La kétamine doit être consommée avec prudence lorsque les personnes prennent d'autres médicaments antagonistes du NMDA (p. ex. dextrométorphan ou la mémantine) [Swainson *et al.*, 2021].

Les parties prenantes consultées mentionnent des interactions médicamenteuses importantes qui ne sont pas bien décrites dans la littérature, notamment avec la naltrexone qui pourrait diminuer l'efficacité de la kétamine et qui devrait être évitée, si possible.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Les constats et enjeux suivants au regard des enjeux d'innocuité et des précautions ont été soulevés :

- L'usage de kétamine parentérale semble sécuritaire avec un rapport risque/bénéfice favorable en cas de DRT. Cependant, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer son innocuité à long terme, les seules données provenant de personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage de substances et qui utilisent généralement des formes non pharmacologiques à des doses supérieures à celles recommandées pour le traitement de la DRT.
- Les effets indésirables de la kétamine en cas de DRT sont généralement transitoires et d'intensité légère à modérée. Toutefois, une augmentation des effets indésirables rares (p. ex. laryngospasme, cystite ulcéreuse) est anticipée avec l'augmentation graduelle du nombre d'usagers. Les effets indésirables les plus courants incluent la dissociation et une sensation étrange et surréelle. Certaines personnes sont réticentes à prendre la kétamine à l'idée de subir des effets psychotomimétiques.
- Pour une prestation de soin sécuritaire, les contre-indications absolues à l'usage de kétamine en cas de DRT sont :
 - les antécédents de réaction allergique à la kétamine ou à l'eskétamine;
 - les situations où une augmentation de la pression artérielle pourrait représenter un risque important;
 - les symptômes psychotiques aigus;
 - le *delirium* actif ou récent.
- La considération des populations, conditions ou situations pour lesquelles le principe de prudence s'applique en raison d'un enjeu d'innocuité ou de limites de l'état actuel des connaissances scientifiques peut nécessiter une consultation avec un spécialiste expérimenté avant de prescrire le traitement (p. ex. grossesse, allaitement).

- La kétamine est liée à peu d'interactions médicamenteuses et elle peut être associée à des antidépresseurs, des benzodiazépines ou d'autres médicaments psychotropes. Par contre, la vigilance est requise avec les IMAO en raison du risque théorique de crise hypertensive. Les benzodiazépines, la naltrexone et des antagonistes du NMDA peuvent influencer sur l'efficacité du traitement. La kétamine doit être utilisée avec prudence lorsque les personnes prennent en concomitance d'autres médicaments tels que les barbituriques, les opioïdes, les anesthésiques et l'alcool. Par contre, puisqu'ils sont métabolisés principalement par le CYP3A4, la prise concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. ritonavir) pourrait accentuer les effets indésirables de la kétamine comme les effets psychotomimétiques.
- Il existe un marché illicite actif de kétamine au Québec et un risque théorique de mésusage. Les personnes peuvent avoir des craintes liées au mésusage de la kétamine, bien que celles qui souffrent de dépendance recherchent un effet avec des doses beaucoup plus élevées (au moins 20 fois supérieures) que celles administrées dans le contexte de la DRT. Par ailleurs, le risque de mésusage est réduit par l'usage selon une phase de traitement limité dans le temps dans un milieu encadré.

3.5 Particularités liées à l'évaluation pour une utilisation judicieuse, une administration et une cessation sécuritaire de la kétamine

Pour utiliser la kétamine de manière judicieuse, certains éléments doivent être considérés pour évaluer l'admissibilité de la personne au traitement et permettre une prise de décision éclairée. Des aspects cliniques sont également pris en considération pour l'administration et la cessation sécuritaire de la kétamine.

3.5.1 Admissibilité

Lors de la phase d'évaluation, un diagnostic psychiatrique précis doit avoir été posé pour établir l'admissibilité de la personne à la prise de kétamine [Chrenek *et al.*, 2023; Feduccia *et al.*, 2023; Garel *et al.*, 2023; Bottemanne *et al.*, 2022; Bayes *et al.*, 2021]. Un diagnostic de dépression modérée ou sévère, déterminé à l'aide d'une échelle de mesure validée telle que MADRS ou HAM-D, est un critère mentionné par certains guides pour justifier un traitement à la kétamine [Yroni *et al.*, 2024; National Health Service, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; Swainson *et al.*, 2021]. Les paramètres d'admissibilité varient d'un GPC à l'autre concernant le nombre d'échecs thérapeutiques. Certains recommandent la kétamine après l'échec d'au moins deux antidépresseurs à dose thérapeutique et pendant une durée jugée cliniquement adéquate [Yroni *et al.*, 2024; Moeller *et al.*, 2022; VA/DoD, 2022b; RANZCP, 2022; Swainson *et al.*, 2021], tandis que le NHS et le VaDoD envisagent son usage après l'échec de trois ou quatre antidépresseurs, respectivement

[NHS, 2023; VA/DoD,2022a]. Certains guides exigent également un traitement psychologique préalable [APNA, 2023; NHS, 2023] ou un traitement par ECT avant d'être admissible à la kétamine [APNA, 2023; NHS, 2023; VA/DoD,2022a]. Plusieurs guides mentionnent que seul un psychiatre devrait déterminer l'admissibilité d'une personne à la kétamine en cas de DRT [CPSBC, 2023; NHS, 2023; VA/DoD,2022a].

Les cliniciens du comité consultatif, pour la plupart experts en kétamine, sélectionnent rigoureusement les personnes très avancées dans la maladie. Les avis varient quant au nombre minimal d'échecs thérapeutiques requis pour l'admissibilité à la kétamine : certains proposent deux échecs, se basant sur la définition de la dépression réfractaire, tandis que d'autres suggèrent trois échecs pour inclure des essais d'antidépresseurs et d'adjuvants. D'autres encore recommandent quatre échecs pour intégrer différentes classes pharmacologiques et divers traitements comme la psychothérapie. Une minorité propose cinq échecs ou plus pour équilibrer les risques et bénéfices, en incluant plusieurs classes de médicaments. Dans leur pratique, la kétamine est très souvent administrée à des personnes dont la dépression est hautement réfractaire avec de nombreux échecs thérapeutiques, jamais à celles qui ont eu seulement deux ou trois échecs thérapeutiques. Ils soulignent que les personnes dont la dépression est très résistante ne sont pas toujours les meilleurs candidats pour la kétamine parentérale. La majorité des cliniciens consultés pensent qu'il est crucial de tenir compte des échecs thérapeutiques antérieurs, car les chances de répondre à un traitement qui a déjà échoué sont faibles. Cela évite d'obliger les personnes à réessayer des traitements inefficaces ou mal tolérés.

Les propositions pour le score minimal de sévérité des symptômes de dépression varient selon les échelles utilisées. Pour le HAMD, un score supérieur à 16 est suggéré, tandis que pour le MADRS, les scores proposés sont supérieurs à 20 ou 22. Pour l'Inventaire de la dépression de Beck, un score supérieur à 22 est recommandé. Les membres reconnaissent la difficulté d'établir un score minimal uniforme.

Pour les personnes qui présentent des comorbidités comme des troubles de la personnalité, les traitements de maintien sont plus rapprochés pour réduire le risque de rechute : chaque semaine, comparativement à toutes les trois à cinq semaines pour des personnes sans comorbidités. En présence d'idées suicidaires, la kétamine peut être une option très intéressante en raison de sa réponse rapide, mais temporaire, bien que dans ce contexte certains cliniciens préfèrent d'autres interventions qui ont démontré une efficacité plus claire (p. ex. ECT).

Quant à la pertinence d'une durée minimale pour un épisode dépressif avant de commencer un traitement à la kétamine, les pratiques varient et dépendent du jugement clinique. Certains cliniciens estiment qu'un épisode récent mais sévère justifie l'administration de la kétamine pour éviter une aggravation de la dépression, ce qui serait néfaste pour la personne et coûteux pour le système de santé. D'autres suggèrent une durée minimale de trois mois avant un premier essai de kétamine, permettant ainsi d'explorer d'autres traitements. Cependant, ils soulignent que, pour les personnes qui ont déjà utilisé la kétamine, il serait déraisonnable de les faire attendre trois mois en cas de rechute. En cas de risque suicidaire élevé, la kétamine pourrait être administrée plus

rapidement. Cela correspond toutefois à un contexte différent de celui de la DRT. Par ailleurs, certains cliniciens estiment qu'une résistance au traitement peut être observée après 4 à 6 mois de traitement. D'autres sont ambivalents et pensent qu'une durée minimale serait souvent dépassée avant que la personne n'atteigne ce niveau de soins. Ils suggèrent de distinguer entre un premier épisode dépressif, où une durée minimale pourrait être pertinente, et une rechute où elle ne le serait pas. Pour les personnes qui ont des antécédents de plusieurs épisodes dépressifs, la résistance au traitement étant déjà démontrée, la kétamine pourrait être envisagée plus rapidement en cas de rechute de l'épisode actuel.

Certains cliniciens consultés craignent que l'ouverture de l'accès à la kétamine pour traiter la DRT dans les guides ou les recommandations puisse entraîner des dérives si des cliniciens interprètent la définition de la dépression réfractaire aux traitements de façon trop libérale. Ils estiment que des critères d'admissibilité uniformisés ne doivent toutefois pas être trop restrictifs en raison de la complexité et de la variété des caractéristiques cliniques de la DRT. En effet, il est difficile de définir un profil d'utilisateur qui répondrait mieux à un traitement par la kétamine. Cela se précisera au cours des prochaines années, selon l'évolution des connaissances. Les cliniciens sont favorables à l'essai de la kétamine chez les personnes qui répondent aux critères généraux d'admissibilité, après obtention d'un consentement éclairé.

3.5.2 Prise de décision éclairée et consentement

Les parties prenantes consultées insistent sur l'importance d'une discussion éclairée portant sur les avantages et inconvénients de la thérapie à la kétamine, ainsi que les limites et incertitudes quant aux données scientifiques actuellement disponibles. Plusieurs guides soulignent que les personnes aptes à donner un consentement éclairé doivent avoir été informées des bénéfices et des risques, ainsi que du niveau de preuve limité qu'un traitement aigu à la kétamine permet de prévenir les rechutes [AANA, 2024; APNA, American Psychiatric Nurses Association, 2023; NHS, 2023; VA/DoD, 2022a; RANZCP, 2022; Swainson *et al.*, 2021]. Bien qu'il soit important de tenir compte des valeurs et préférences des personnes dans la prise de décision, des psychiatres ont toutefois spécifié de faire attention aux effets de mode et de garder à l'esprit que la personne peut être mal informée (réseaux sociaux, sources non fiables scientifiquement).

La gestion des attentes des personnes face à leur traitement est également essentielle [Wolfson et Vaid, 2024; Chrenek *et al.*, 2023; Feduccia *et al.*, 2023; Garel *et al.*, 2023; Bottemanne *et al.*, 2022; Tarrant, 2022; Bayes *et al.*, 2021; Muscat *et al.*, 2021].

Les parties prenantes consultées estiment que l'information transmise pour le consentement et la prise de décision éclairée est souvent trop concise. Il est important de partager les données disponibles et les incertitudes pour éviter des espoirs irréalistes concernant l'efficacité de la kétamine. Selon la littérature consultée, ne pas voir d'amélioration après un traitement à la kétamine peut entraîner une profonde déception et contribuer au sentiment de désespoir.

3.5.3 Considérations cliniques en amont de l'administration

Plusieurs jours avant la perfusion, en raison des effets indésirables potentiels et des contre-indications à l'usage de la kétamine, certains auteurs recommandent un examen physique [American Psychiatric Nurses Association, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; Swainson *et al.*, 2021], la vérification du poids et de l'indice de masse corporelle [APNA, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; Swainson *et al.*, 2021], et une attention aux autres problèmes médicaux et troubles cognitifs, si indiqués par les antécédents ou l'évaluation de la personne [The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; Swainson *et al.*, 2021]. Un test de grossesse peut être nécessaire lorsque jugé pertinent [National Health Service, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a]. Avant la perfusion, plusieurs guides recommandent de vérifier les signes vitaux (tension artérielle, pouls, fréquence respiratoire et saturation en oxygène) et de déterminer le niveau de dépression, de dissociation ou d'idées suicidaires à l'aide d'échelles de mesure validées [American Psychiatric Nurses Association, 2023; College of Physicians and Surgeons of British Columbia, 2023; National Health Service, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a].

Selon plusieurs guides, des tests de laboratoire ou examens, comme un électrocardiogramme pour les personnes qui présentent une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque, peuvent être justifiés [College of Physicians and Surgeons of British Columbia, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; Swainson *et al.*, 2021]. Un dépistage approprié, tel qu'un examen toxicologique urinaire, peut aussi être nécessaire avant le début du traitement à la kétamine. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de perfusions de kétamine en raison du risque d'abus, de dépendance et de complications liées à un usage à long terme [American Association of Nurse Anesthesiology, 2024; American Psychiatric Nurses Association, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a; Swainson *et al.*, 2021]. Selon le guide de la Colombie-Britannique, l'évaluation préperfusion doit être faite plusieurs jours, voire semaines, avant l'intervention pour une préparation optimale de la personne et la réalisation du bilan préalable au traitement qui, selon le VA/DoD, doit être fait à l'intérieur de 30 jours avant l'administration [College of Physicians and Surgeons of British Columbia, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a].

Les pratiques des parties prenantes consultées correspondent aux guides de pratique clinique et protocoles cliniques retenus. Une analyse d'urine et un bilan sanguin sont généralement réalisés avant d'administrer la kétamine, avec un électrocardiogramme (ECG) pour les personnes qui ont des antécédents de maladie cardiaque. Pour les traitements à long terme, les cliniciens consultés jugent important de suivre les enzymes hépatiques et de surveiller la présence d'éventuels symptômes urinaires. Il a été rappelé que les personnes atteintes d'hématurie à la suite de l'usage de kétamine présentaient un trouble lié à cet usage avec une consommation de plusieurs grammes par jour, soit

des doses non comparables à ce qui est administré en cas de DRT. Toutefois, advenant que le risque de cystite soit réel dans ce contexte, cela peut avoir un impact non négligeable sur la qualité de vie des personnes atteintes de DRT qui ont souvent d'importants troubles du sommeil sans avoir besoin d'uriner fréquemment.

Les psychiatres consultés ont mentionné l'usage de différentes échelles validées pour mesurer l'évolution des symptômes dépressifs. Parmi elles, notons la MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*), le PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire-9*), la HAMD-21 (*Hamilton Depression Rating Scale*) et l'Inventaire de la dépression de Beck. Il n'y a pas de consensus à propos d'une échelle unique, mais l'importance d'une approche basée sur la mesure est soulignée. L'importance d'utiliser des échelles de mesure validées pour évaluer l'efficacité de la kétamine a été largement discutée. Il a été noté que ces échelles sont souvent sous-utilisées en pratique clinique, malgré leur capacité à fournir des résultats cliniques plus fiables. Selon les avis recueillis, l'utilisation de ces échelles devrait être systématique et intégrée dans les protocoles de traitement à la kétamine. Il a été suggéré de mettre en avant cette exigence pour encourager une pratique basée sur des mesures objectives.

3.5.4 Considérations cliniques lors de l'administration

Selon les cliniciens consultés, la voie IV à raison de 0,5 mg/kg est privilégiée, car elle permet l'arrêt en cours de traitement en cas de sensation d'inconfort ou d'effets indésirables trop importants. La voie IM est également utilisée chez des personnes qui ont déjà reçu de la kétamine IV et pour qui l'administration IV est compliquée. Pour la kétamine SC, la majorité des cliniciens ont relevé ne pas avoir une grande expérience avec cette voie d'administration en contexte de DRT. La voie IV est généralement préférée par les personnes pour sa prévisibilité, tandis que la voie IM est parfois choisie pour sa facilité d'administration et du fait que cela requiert un plateau technique moins complexe pour l'administration qui est souvent directement faite par le psychiatre. Une augmentation de 33 % de la dose IV équivalente est parfois réalisée en IM, avec possibilité d'augmenter davantage selon la tolérance dans un modèle psychédélique. La personne est alors accompagnée par un clinicien pour guider l'expérience associée à la kétamine.

En raison, notamment, du risque important de rechute rapide, les cliniciens consultés n'administrent pas la kétamine en dose unique, mais plutôt sous la forme de phase de traitement aigu (généralement 4 à 6 perfusions à raison de 2 injections par semaine durant 2 à 3 semaines). Un traitement de maintien est parfois offert aux personnes qui ont répondu au traitement ou sont en rémission à la fin de la phase aiguë, avec des administrations espacées de 2 à 4 semaines. Il est difficile pour une majorité de personnes d'espacer les injections de plus de deux semaines sans observer une rechute partielle. La phase de maintien nécessite un consentement éclairé sur les incertitudes à long terme, aussi bien en matière d'efficacité que d'innocuité. Selon les cliniciens consultés, les données disponibles montrent une préoccupation concernant les rechutes sans traitement de maintien dans un modèle biomédical, similaire à celle associée à

l'arrêt des antidépresseurs en cas de dépression réfractaire. Il est donc souhaitable d'augmenter l'accessibilité de la kétamine si ce traitement devenait accepté au Québec.

Dans la littérature qui rapporte l'expérience des usagers, les participants trouvent importante l'alliance thérapeutique avec l'équipe de la clinique, ce qui améliore l'expérience de traitement. Pour plusieurs, se sentir en sécurité dans une ambiance calme a facilité une expérience positive [Griffiths *et al.*, 2021]. Les préférences des usagers en termes de conversation guidée avec le personnel sont variables et devraient être discutées au début du traitement, puis revisitées par la suite [Lapidos *et al.*, 2023].

3.5.5 Considérations cliniques post-traitement et lors de la cessation de la thérapie

Plusieurs guides recommandent que l'utilisateur soit accompagné d'un adulte pour le transport, que la personne s'abstienne de conduire ou qu'une autre méthode de transport sûre et documentée ait été prévue (p. ex. taxi) [APNA, 2023; CPSBC, 2023; NHS, 2023; VA/DoD, 2022b; Swainson *et al.*, 2021]. C'est aussi ce qui est conseillé par les psychiatres interrogés.

Pour le suivi des bénéficiaires du traitement, les parties prenantes consultées ont relevé que les échelles de mesure validées sont sous-utilisées par leurs pairs, alors que c'est la seule façon d'avoir une mesure objective de l'effet des traitements. Questionnés sur les échelles de fonctionnement, des cliniciens ont mentionné qu'elles seraient utiles après plusieurs mois de traitement. Ils jugent qu'il est plus pertinent de se concentrer sur la diminution significative des symptômes dépressifs plutôt que sur les améliorations des échelles de fonctionnement à court terme. Des outils comme le SDS, les échelles de qualité de vie de l'OMS et le PSP (*Personal and Social Performance Scale*) sont proposés comme options potentielles.

Concernant la cessation de la thérapie, les documents consultés abordent peu voire pas du tout cet aspect. Questionnés sur ce qui est fait en pratique, des psychiatres consultés ont rapporté que, lorsque la décision est prise de cesser les traitements à la kétamine, de concert avec la personne après une discussion libre et éclairée, une coordination étroite avec le psychiatre traitant est faite pour assurer la mise en application d'un plan de suivi sécuritaire, y compris l'évaluation et l'encadrement appropriés du risque suicidaire de la personne.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Les constats et enjeux suivants au regard des particularités liées à l'usage optimal et à l'administration sécuritaire de la kétamine en cas de DRT ont été soulevés :

Admissibilité

- L'admissibilité clinique à la kétamine devrait être déterminée par un psychiatre après une évaluation rigoureuse tenant compte, notamment, du nombre d'échecs thérapeutiques durant l'épisode dépressif actuel, de l'accès à la psychothérapie ou aux options de neuromodulation, des déterminants sociaux, du contexte de vie de la personne et des préférences de la personne, le tout après une discussion éclairée.
- En raison de la définition floue de la DRT, il existe une crainte que l'ouverture de l'accès à la kétamine entraîne des dérives si des cliniciens interprètent la définition de manière plus libérale.
- Il est difficile de définir un profil d'usager qui répondrait mieux à la kétamine, et cela se précisera avec l'évolution des connaissances. La détermination de balises cliniques d'admissibilité uniformisées est complexe en raison de la variété des caractéristiques cliniques en cas de DRT.
- Les données disponibles ne permettent pas de déterminer le meilleur moment pour utiliser la kétamine par rapport au degré de résistance au traitement, ni quand arrêter le traitement. En pratique, la kétamine est administrée à des personnes atteintes d'une dépression hautement réfractaire, d'un épisode dépressif qui dure depuis plusieurs années et après de nombreux échecs thérapeutiques, mais les dépressions les plus résistantes sont généralement associées à un taux de réponse plus faible.

Prise de décision éclairée et consentement

- L'information transmise pour le consentement et la prise de décision éclairée est souvent trop concise. Il est important de partager les données disponibles et les incertitudes pour éviter des espoirs irréalistes concernant l'efficacité de la kétamine. Le fait de ne pas voir d'amélioration après un traitement à la kétamine peut entraîner une profonde déception et un sentiment de désespoir.

Considérations cliniques en amont de l'administration

- En amont de l'administration de la kétamine, un examen physique est recommandé pour vérifier les signes vitaux et déterminer le niveau de dépression, de dissociation ou d'idées suicidaires à l'aide d'échelles de mesure validées. Une analyse d'urine et un bilan sanguin sont généralement recommandés, et un ECG peut être réalisé chez les personnes qui ont des antécédents cardiaques.

Considérations cliniques durant l'administration

- Quel que soit le modèle de traitement employé (voir section 3.6), la première dose de kétamine est généralement administrée par perfusion IV à raison de 0,5 mg/kg durant 40 minutes, suivie d'une phase de surveillance de 60-90 min. La voie IV est privilégiée, car elle permet d'arrêter le traitement en cas de sensation d'inconfort ou d'effets indésirables trop importants et elle est généralement préférée par les usagers pour sa prévisibilité. Dans certaines circonstances, bien que le niveau de preuve scientifique soit plus faible, la voie IM est privilégiée pour les doses subséquentes en raison de la facilité d'administration et du fait que cela nécessite moins de ressources et de temps, mais un ajustement posologique est requis pour atteindre la dose équivalente à celle par voie IV.

Considérations cliniques post-traitement et cessation

- Après un traitement à la kétamine, la personne doit s'abstenir de conduire et une autre méthode de transport sûre doit être prévue (p. ex. transports en commun, proche aidant, taxi).
- Les documents consultés abordent peu, voire pas du tout, la cessation de la thérapie. En pratique, lorsque la décision est prise de cesser les traitements à la kétamine, de concert avec la personne après une discussion éclairée, une coordination étroite avec le psychiatre traitant est faite pour assurer l'application d'un plan de suivi sécuritaire, y compris l'évaluation et l'encadrement appropriés du risque suicidaire de la personne. Cela est crucial, car un nouvel échec peut contribuer au sentiment de désespoir.

3.6 Modèles de traitement à la kétamine

Parmi les modèles d'administration de la kétamine en contexte de DRT, on trouve principalement les modèles biomédical et psychédélique. Quel que soit le modèle employé, l'administration de kétamine IV est précédée d'une phase initiale d'évaluation et d'une phase prétraitement [Chrenek *et al.*, 2023; Feduccia *et al.*, 2023; Garel *et al.*, 2023; Botteman *et al.*, 2022; Bayes *et al.*, 2021].

3.6.1 Modèle biomédical de traitement

Les études biomédicales typiques de soins pour la kétamine parentérale en contexte de DRT ressemblent aux études portant sur l'ECT, c'est-à-dire que les traitements à la kétamine sont administrés une à trois fois par semaine durant plusieurs semaines (généralement en même temps que des médicaments oraux) pour induire une rémission, suivis d'autres traitements à une fréquence décroissante pour maintenir la réponse [Chrenek *et al.*, 2023; Garel *et al.*, 2023; Bayes *et al.*, 2021]. Dans ce modèle, les effets psychoactifs liés à la dose de kétamine sont généralement jugés importants pour l'innocuité, mais non liés à l'efficacité. Les effets pharmacologiques de la kétamine sont vus comme le principal mécanisme d'action, et les effets psychoactifs, perçus dans ce modèle comme des effets indésirables, sont souvent minimisés par des stratégies telles que la réduction de la dose, la distraction ou la réassurance de l'utilisateur et l'administration de sédatifs [Garel *et al.*, 2023]. Par ailleurs, les modèles biomédicaux de la DRT qui n'abordent pas explicitement les facteurs sociopsychologiques peuvent paradoxalement renforcer les symptômes de la dépression comme la démoralisation, la passivité et la culpabilité. Par exemple, les effets psychoactifs aigus de la kétamine peuvent provoquer une détresse allant d'un léger inconfort à des crises de panique aiguës conduisant à l'arrêt prématuré du traitement [Garel *et al.*, 2023].

Posologie et dosage

Considérant l'hétérogénéité des protocoles entre les études cliniques publiées, il n'y a pas de consensus sur la fréquence d'administration de la kétamine IV en contexte de DRT. Cependant, une perfusion de 0,5 mg/kg de kétamine IV durant 40 minutes est majoritairement recommandée, soit en dose unique, soit en perfusions répétées une à deux fois par semaine durant quatre à neuf semaines de phase aiguë du traitement [AANA, 2024; Thase et Connolly, 2024; Yroni *et al.*, 2024; APNA, 2023; CPSBC, 2023; NHS, 2023; VA/DoD, 2022a; VA/DoD, 2022b; Swainson *et al.*, 2021]. Selon plusieurs guides retenus, la dose maximale de kétamine IV recommandée en contexte de DRT est de 1 mg/kg [Thase et Connolly, 2024; APNA, 2023; VA/DoD, 2022a]. Par ailleurs le guide français recommande une dose de départ de 0,2 mg/kg chez les personnes âgées, et d'augmenter la dose jusqu'à un maximum de 0,5 mg/kg, si cela est toléré et nécessaire [Yroni *et al.*, 2024]. D'une manière générale, la dose de kétamine peut être modifiée en fonction de la réponse et de la tolérance, sachant que le traitement vise souvent à obtenir de légers effets dissociatifs comme marqueurs d'une dose adéquate [NHS, 2023; RANZCP, 2022]. Par ailleurs, les perfusions de kétamine doivent être administrées seulement par perfusion continue (pas de bolus ou de dispositif contrôlé par la personne)

à l'aide d'un dispositif de contrôle de perfusion, soit une pompe volumétrique ou un pousse-seringue doté d'un panneau de commande verrouillé selon le format dans lequel la kétamine est fournie par la pharmacie [CPSBC, 2023; NHS, 2023; Swainson *et al.*, 2021].

Puisque la kétamine n'est pas indiquée au Canada dans le traitement de la DRT, les posologies recommandées dans la monographie de produit émise par Santé Canada ne concernent donc pas cette indication. Lorsque plusieurs perfusions sont programmées, il est recommandé d'attendre au moins deux à trois jours entre chaque administration et de ne pas dépasser deux perfusions par semaine durant deux à trois semaines [Yroni *et al.*, 2024; NHS, 2023; VA/DoD,2022a]. Après deux à trois semaines, la fréquence de perfusion recommandée dans certains guides est d'une fois par semaine à une fois toutes les trois semaines dans le but d'allonger l'intervalle entre les perfusions aussi longtemps que possible (généralement une fois par mois). Cela devra être individualisé en fonction de la réponse, de la tolérance et de la préférence/disponibilité de la personne [NHS, 2023; VA/DoD,2022a; RANZCP, 2022]. Au Royaume-Uni, un régime hebdomadaire est recommandé avec un maximum de six séances pour la phase aiguë du traitement. Ensuite, le traitement peut être poursuivi durant une période de maintien prolongée, par exemple hebdomadaire, bimensuelle ou autre, selon une fréquence qui peut être modifiée après consultation avec la personne selon les besoins cliniques [NHS, 2023].

Arrêt du traitement

Bien que la kétamine doive être progressivement réduite et arrêtée, le délai n'est pas défini et devra être individualisé [VA/DoD,2022b]. Le guide français recommande une durée d'au moins six mois en présence d'une réponse clinique satisfaisante, bien qu'il soit possible d'étendre le traitement durant une plus longue période pour maintenir l'efficacité [Yroni *et al.*, 2024]. Afin de pouvoir arrêter l'administration de kétamine IV d'un traitement de longue durée, il est recommandé de le faire lorsque la fréquence des perfusions est d'une fois toutes les deux semaines (idéalement) ou d'une fois par semaine (en deuxième intention), indépendamment de la dose administrée [Yroni *et al.*, 2024].

Surveillance durant et après la perfusion

Durant la perfusion et la période de surveillance postadministration d'au moins deux heures, il est recommandé dans plusieurs documents consultés de vérifier les signes vitaux (tension artérielle, pouls, fréquence respiratoire et saturation en oxygène), les éventuels effets indésirables, le niveau de conscience et la profondeur de la sédation, et, le cas échéant, d'évaluer l'efficacité du traitement à l'aide d'échelles de mesure validées [Yroni *et al.*, 2024; APNA, 2023; CPSBC, 2023; NHS, 2023; VA/DoD,2022a]. Par ailleurs, le guide de la Colombie-Britannique recommande de surveiller en permanence la concentration de dioxyde de carbone en fin d'expiration, lorsque la personne présente une échelle de sédation de deux ou plus [CPSBC, 2023]. Le guide américain ajoute

qu'un médecin ou une infirmière certifiée en réanimation cardiovasculaire devrait être présent durant la perfusion [VA/DoD,2022a].

Concernant la pression artérielle, le CANMAT recommande de ne pas administrer la kétamine IV si la pression artérielle est supérieure à 140/90 et d'arrêter la perfusion si la pression devient supérieure à 160/100. La perfusion doit alors être interrompue et peut être reprise lorsque la pression artérielle revient en dessous de ce seuil. Si l'hypertension ne peut être gérée de manière conservatrice, des médicaments antihypertenseurs peuvent être administrés [Swainson *et al.*, 2021].

Selon les guides retenus, la surveillance des usagers doit être poursuivie durant au moins une heure après la perfusion, et la sortie de ces personnes peut être envisagée lorsque les signes vitaux et l'état mental sont revenus à leur état initial [Yrondi *et al.*, 2024; CPSBC, 2023; NHS, 2023; VA/DoD,2022a; Swainson *et al.*, 2021]. Par ailleurs, la kétamine IV peut entraîner une altération significative des performances de conduite, même à de faibles doses et à de faibles taux sanguins. Il est ainsi recommandé de ne pas conduire avant le lendemain, après un sommeil réparateur [CPSBC, 2023; NHS, 2023; Swainson *et al.*, 2021].

Il est recommandé que le psychiatre ou un professionnel de la santé agréé revienne 120 minutes après le début de la perfusion pour évaluer l'état dissociatif ou tout comportement à risque à l'aide d'une échelle validée et pour autoriser l'utilisateur à sortir [CPSBC, 2023; VA/DoD,2022a]. Un professionnel de la santé certifié en réanimation cardiorespiratoire doit rester avec la personne jusqu'à sa sortie [VA/DoD,2022a; Commonwealth of Pennsylvania, 2020]

Critères d'arrêt durant la perfusion

Les critères d'arrêt durant la perfusion de kétamine IV mentionnés dans les GPC retenus incluent :

- une augmentation de la pression artérielle systolique à 180 mm Hg ou plus ou de la diastolique à 110 mm Hg ou plus [VA/DoD,2022a] ou au-delà de 160/100 [Swainson *et al.*, 2021];
- une diminution de la pression artérielle systolique de plus de 10 mm Hg, accompagnée d'une augmentation de la fréquence cardiaque ou de tout signe de détresse [VA/DoD,2022a];
- une fréquence cardiaque de 140 bpm ou plus pour les 18-29 ans, 133 bpm ou plus pour les 30-39 ans, 126 bpm ou plus pour les 40-49 ans, 119 bpm ou plus pour les 50-59 ans, ou 112 bpm ou plus pour les 60-64 ans. Chez les 65 ans et plus, la fréquence cardiaque maximale doit être individualisée en fonction de l'état de santé général de la personne [VA/DoD,2022a];
- l'apparition de : pâleur, cyanose ou tout symptôme de mauvaise perfusion, symptômes respiratoires tels qu'essoufflement ou respiration sifflante, douleurs à la poitrine, à la mâchoire ou au bras évoquant un trouble cardiaque, ou du désir de la personne d'arrêter [VA/DoD,2022a].

La majorité des symptômes dissociatifs et psychotiques ne nécessitent généralement pas d'intervention clinique autre qu'une pause ou un arrêt occasionnel de la perfusion [NHS, 2023; Swainson *et al.*, 2021]. Selon des parties prenantes consultées, les symptômes dissociatifs sont parfois traités par des benzodiazépines s'ils sont trop importants.

Surveillance à long terme

Pour les personnes qui suivent un traitement de longue durée par kétamine IV, il est recommandé :

- de faire une analyse d'urine périodique ou de surveiller les symptômes urinaires pour détecter une éventuelle cystite ulcéreuse [APNA, 2024; Lam *et al.*, 2024; Thase et Connolly, 2024; Yroni *et al.*, 2024; CPSBC, 2023; VA/DoD, 2022b; RANZCP, 2022];
- d'évaluer régulièrement les troubles cognitifs, la dépendance à la kétamine et l'absence de lésion hépatique [AANA, 2024; Thase et Connolly, 2024; APNA, 2023; VA/DoD, 2022b; RANZCP, 2022; CPSA, 2021; Swainson *et al.*, 2021]. En contexte de soins anesthésiques, la monographie de la kétamine mentionne qu'un suivi régulier de la fonction hépatique est recommandé avec l'emploi répété de kétamine, puisque des élévations des enzymes hépatiques ainsi que la dilatation des voies biliaires et la fibrose hépatique ont été signalées après une exposition à la kétamine [SteriMax Inc., 2023];
- de surveiller l'observance des traitements antidépresseurs prescrits [APNA, 2023; CPSBC, 2023; VA/DoD, 2022a; Swainson *et al.*, 2021].

Critères d'arrêt du traitement

Les critères d'arrêt du traitement inclus dans les GPC retenus sont :

- souhait de la personne [VA/DoD, 2022a] ou non-respect du protocole [NHS, 2023];
- arrêt la perfusion plus d'une fois en raison d'un dépassement des seuils de tension artérielle ou de fréquence cardiaque [VA/DoD, 2022a];
- absence de réponse adéquate après trois à six perfusions [NHS, 2023; VA/DoD, 2022a];
- incapacité à espacer les perfusions d'au moins une semaine après un mois de traitement initial [VA/DoD, 2022a];
- impact sur la cognition (Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination – M-ACE) prononcé ou lent à se corriger ou symptômes dissociatifs répétés [VA/DoD, 2022a].

3.6.2 Modèle psychédélique de traitement

Le terme « psychédélique » est souvent associé aux agonistes des récepteurs 2A à la sérotonine comme la psilocybine. Cependant, des modèles psychédéliques de traitement utilisent également d'autres substances psychoactives telles que la MDMA, l'ibogaïne, le cannabis et la kétamine [Garel *et al.*, 2023]. La kétamine présente des avantages en tant que psychédélique putatif : une longue expérience en médecine, des séances plus courtes que la psilocybine et peu d'interactions médicamenteuses [Garel *et al.*, 2023; Bottemanne *et al.*, 2022; Bayes *et al.*, 2021].

Dans les approches psychédéliques, les symptômes dissociatifs et les hallucinations liés aux drogues ne sont pas considérés comme des effets indésirables, mais comme des éléments essentiels des bénéfices potentiels [Garel *et al.*, 2023]. Cette approche vise à développer le bien-être, la santé, la liberté personnelle, la tolérance et la compassion envers soi et les autres, le sentiment d'appartenance, le mouvement vers la reconstruction et la confiance [Wolfson et Vaid, 2024]. Les schémas psychédéliques comprennent généralement moins de traitements à des doses plus élevées pour engendrer des altérations de la conscience, et ils sont accompagnés de musique et de soutien psychologique [Garel *et al.*, 2023; Tarrant, 2022].

La kétamine est généralement administrée dans un environnement agréable, dans une pièce confortable, éclairée et rassurante où la personne peut être allongée [Feduccia *et al.*, 2023; Garel *et al.*, 2023; Bottemanne *et al.*, 2022; Muscat *et al.*, 2021]. Une privation sensorielle (p. ex. masque) ou de la musique peuvent également être proposées [Feduccia *et al.*, 2023; Garel *et al.*, 2023; Muscat *et al.*, 2021]. Une intensité modérée des effets psychodysléptiques est recherchée, avec un vécu subjectif suffisamment intense pour la personne tout en maintenant une communication fluide et un souvenir de l'expérience [Bottemanne *et al.*, 2022]. Pendant cette phase, le clinicien joue un rôle hybride en fonction de la situation ou de la demande de la personne : un rôle de facilitateur où il accompagne la personne durant l'expérience pour l'aider à accepter les effets psychodysléptiques, en particulier lors des premières administrations; un rôle d'accompagnement où il déploie une écoute bienveillante auprès de la personne et l'invite à accepter les cognitions survenant avec l'administration [Bottemanne *et al.*, 2022].

Après la phase d'administration, une phase d'intégration est réalisée post-traitement après l'arrêt des symptômes psychodysléptiques, et elle peut être adaptée en fonction de l'état de vigilance de la personne. Cette phase a pour objectifs de favoriser la discussion autour du vécu phénoménologique durant l'administration de la kétamine et de favoriser l'acceptation des cognitions survenues à cette occasion [Wolfson et Vaid, 2024; Feduccia *et al.*, 2023; Garel *et al.*, 2023; Bottemanne *et al.*, 2022; Tarrant, 2022; Muscat *et al.*, 2021]. Le *debriefing* permet à la personne de verbaliser rapidement le sens de l'expérience, de rapporter les éléments qu'elle ne pouvait pas évoquer à l'acmé des effets, comme les représentations heureuses ou effrayantes, mais aussi l'anxiété parfois associée à la dépersonnalisation, la perte temporaire d'identité ou la sensation d'un changement radical de perspective [Bottemanne *et al.*, 2022]. Dans un second temps, le clinicien amène la personne à évoquer les représentations associées au trouble, à en

explorer les dimensions affectives et à provoquer une réflexion sur ces représentations. Ce travail participe à la promotion des changements dans le système de croyances de la personne en potentialisant l'effet provoqué par les perturbations psychodysléptiques [Bottemanne *et al.*, 2022]. Par ailleurs, après l'administration, la personne se trouve généralement confrontée à de nombreuses questions concernant la réalité ou la signification de son expérience, notamment en ce qui concerne les cognitions à caractère autobiographique ou métaphysique. Le clinicien aide à valider les cognitions et à les intégrer dans un cadre plus large conforme aux caractéristiques socioculturelles de la personne [Bottemanne *et al.*, 2022].

Une troisième étape, dite d'amplification (ou de prolongation), aide à maintenir les modifications cognitives et comportementales. Elle peut être intégrée dans la phase d'intégration et a généralement lieu le lendemain ou quelques jours après l'administration en fonction des besoins et des attentes de la personne. Cette étape comporte une dimension métacognitive visant à stabiliser les changements cognitifs, affectifs et métacognitifs induits par l'expérience, et une dimension comportementale visant à promouvoir les comportements permettant de renforcer ces changements [Wolfson et Vaid, 2024; Feduccia *et al.*, 2023; Garel *et al.*, 2023; Bottemanne *et al.*, 2022; Tarrant, 2022; Muscat *et al.*, 2021]. Le clinicien accompagne la recherche de sens de la personne autour des thèmes centraux comme les relations interpersonnelles, amoureuses et professionnelles. Les cognitions spécifiques à la dépression, autour de la culpabilité, de l'incapacité et du pessimisme, peuvent aussi être abordées et mises en perspective avec les pensées qui ont émergé durant l'administration. L'objectif est de confronter les schémas de pensée habituels de la personne aux nouvelles perspectives qu'elle a pu expérimenter durant l'administration de la kétamine, en favorisant la subjectivation de son expérience. Par la suite, le clinicien amène la personne à détailler les changements comportementaux qu'elle a constatés après la perfusion. Il pourra faire le lien entre ces changements et la modification des cognitions de la personne afin de valoriser les stratégies comportementales visant à renforcer le changement de perspective sur le monde, et la position de la personne dans son environnement [Wolfson et Vaid, 2024; Feduccia *et al.*, 2023; Garel *et al.*, 2023; Bottemanne *et al.*, 2022; Muscat *et al.*, 2021].

En résumé, un protocole psychédélique est une intervention synergique corps-esprit en trois ou quatre phases : séances préparatoires, une à deux doses de kétamine administrées avec attention particulière au contexte, au soutien psychologique non directif et à l'intégration post-expérience.

3.6.3 Portrait des modèles employés au Québec

La majorité des cliniciens consultés utilisent la kétamine selon un modèle biomédical pour le traitement aigu, car c'est le plus étudié et il nécessite moins de ressources psychosociales, souvent limitées. Avec le modèle biomédical, bien qu'un suivi en psychothérapie ne soit pas systématique, il est demandé que les usagers soient toujours suivis par leur psychiatre traitant, ou une équipe traitante avec expertise en santé mentale, afin de les accompagner durant la phase de traitement, mais aussi pour adapter les autres traitements (pharmacologiques ou pas) en fonction de la réponse à la

kétamine. Il est crucial d'optimiser les autres modalités thérapeutiques contre la dépression, notamment le traitement pharmacologique et le soutien psychothérapeutique, durant le traitement avec de la kétamine.

Le modèle psychédélique met l'accent sur l'établissement d'un lien thérapeutique fort et des objectifs comportementaux avant de commencer le traitement par kétamine. Lorsque les ressources sont disponibles, plusieurs cliniciens ont rapporté utiliser la kétamine selon un modèle hybride en incluant une composante psychothérapeutique (enjeux personnels ou traumatiques).

En modèle hybride, il est expliqué clairement aux personnes, avant le traitement, que la kétamine n'offre pas une guérison biologique, mais accélère un processus psychologique consolidé par la psychothérapie. Afin d'augmenter les chances de réponse rapide et durable, les personnes doivent fournir des efforts pour améliorer leur gestion du sommeil, augmenter leur activité physique et renforcer les contacts sociaux. Ces efforts peuvent parfois conduire à une rémission avant même de commencer les traitements avec la kétamine. Le soutien en psychothérapie est très important pour augmenter les chances de rémission durable. En modèle hybride, la personne reçoit un soutien psychothérapeutique durant la phase aiguë du traitement. Un traitement de maintenance peut être donné à l'occasion, à raison d'une à deux injections par année, tout en maintenant une psychothérapie. Sans la psychothérapie, le traitement de maintenance n'est pas offert, car la kétamine ne doit pas être considérée comme l'unique solution. Le traitement aigu a pour objectif thérapeutique de sortir de l'épisode dépressif actuel, et aussi de donner de la motivation pour commencer à changer ses habitudes afin de limiter les risques de rechute.

Les parties prenantes consultées ont rappelé que les données associées à un modèle psychédélique sont très rares dans la littérature, et qu'il est important de garder à l'esprit que l'essentiel de la preuve scientifique associée à l'usage de kétamine est issu d'études selon un modèle biomédical. Certains cliniciens ont souligné que le modèle de soins biomédical serait peut-être réducteur vu l'importance probable du contexte d'administration et des expériences faites, entre autres, avec la psilocybine et la MDMA. Selon eux, il est valable de penser qu'une personne qui suivrait une psychothérapie ou aurait un suivi psychothérapeutique en parallèle des injections de kétamine aurait de meilleures chances de s'améliorer. Toutefois, ils soulignent que les données scientifiques sur la kétamine en modèle psychédélique sont préliminaires à ce jour et qu'il serait pertinent de suivre la littérature sur le sujet.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles.

Les constats et enjeux suivants au regard des modèles de traitement ont été soulevés :

- **Modèle biomédical** – Majoritairement employé dans la littérature ainsi qu'en contexte québécois, avec un traitement aigu de 4 à 6 administrations en 2 à 3 semaines. Certains milieux prescrivent des traitements d'entretien espacés de 2 à 4 semaines qui peuvent durer des mois, voire des années, mais cette pratique n'est pas appuyée par des preuves scientifiques, seulement par l'expérience d'experts.
- **Modèle psychédélique** – Ce modèle est une pratique plus récente et peu instaurée au Québec, avec un niveau de preuve scientifique encore très faible. Les effets dissociatifs sont considérés comme bénéfiques, et un accompagnement psychologique aide la personne à accepter l'expérience. La kétamine n'est pas vue comme une solution à long terme. Ce modèle mise sur un lien thérapeutique fort et des objectifs de changements comportementaux avant et pendant le traitement aigu. Une psychothérapie est instaurée pendant la phase aigüe, et une à deux injections par année peuvent parfois être offertes à condition de poursuivre une psychothérapie.
- **Modèle hybride** – Employé dans certains centres au Québec pour augmenter les chances de réponses rapides et durables. Les personnes sont invitées à modifier certaines habitudes de vie, et le traitement à la kétamine est soutenu par la psychothérapie.

3.7 Place de la kétamine dans l'arsenal thérapeutique de la dépression réfractaire aux traitements

Tous les guides cliniques retenus, sauf le guide danois [Moeller *et al.*, 2022], recommandent l'usage de la kétamine comme une option de traitement en cas de DRT [Lam *et al.*, 2024; Thase et Connolly, 2024; Yroni *et al.*, 2024; NHS, 2023; VA/DoD, 2022a; RANZCP, 2022; CPSA, 2021; Swainson *et al.*, 2021]. Certains GPC recommandent également la kétamine pour les personnes atteintes de la DRT qui ont des idées suicidaires [Thase et Connolly, 2024; Yroni *et al.*, 2024; VA/DoD, 2022a; Swainson *et al.*, 2021].

Selon le CANMAT, la kétamine est un traitement d'appoint en cas d'échec des antidépresseurs de première intention, dans le contexte de la DRT [Lam *et al.*, 2024]. Il est recommandé de maintenir ou de commencer un nouveau traitement antidépresseur au moment de l'usage de la kétamine IV pour espérer maintenir la réponse à la kétamine [Lam *et al.*, 2024; Swainson *et al.*, 2021]. Ce guide souligne que l'ajout d'un traitement

d'appoint peut aider à conserver les gains partiels du traitement initial, éviter les symptômes d'arrêt associés à l'interruption du premier médicament, ajouter des mécanismes d'action complémentaires permettant une réponse plus rapide ou complète et cibler des symptômes résiduels spécifiques ou des effets indésirables de l'antidépresseur initial [Lam *et al.*, 2024]. Cependant, la polypharmacie peut entraîner d'autres effets indésirables, augmenter les risques d'interactions médicamenteuses et les coûts ainsi que diminuer l'observance du traitement [Lam *et al.*, 2024].

En raison des effets indésirables et de la surveillance requise, le CANMAT place la kétamine IV comme traitement d'appoint de deuxième intention [Lam *et al.*, 2024]. Le guide français de l'AFPBN recommande également la kétamine IV en traitement d'appoint de deuxième intention, car cette formulation n'a pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché en contexte de DRT [Yrondi *et al.*, 2024]. Un guide américain du VA/DoD recommande également l'usage de kétamine IV comme traitement d'appoint chez les adultes atteints de la DRT ou chez les personnes atteintes de dépression majeure qui ont des idées suicidaires [VA/DoD, 2022a]. Par ailleurs, Thase et Connolly mentionnent que les personnes en rémission d'une DRT ont généralement besoin d'un traitement d'entretien [2024].

La plupart des guides cliniques retenus ne se prononcent pas sur la place de la kétamine dans l'arsenal thérapeutique de la DRT par rapport aux traitements de neuromodulation (ECT, SMTr). Quelques guides mentionnent que la kétamine peut être envisagée pour traiter la DRT lorsque l'ECT ou des stratégies d'augmentation du traitement antidépresseur ont déjà été reçus ou considérés [APNA, 2023; NHS, 2023; VA/DoD, 2022a; VA/DoD, 2022b]. Thase et Connolly mentionnent que les données cliniques sont favorables à l'usage de kétamine IV, comparativement à l'ECT, en contexte de DRT sévère, non catatonique et non psychotique.

À l'instar des guides de pratique clinique, les spécialistes en psychiatrie consultés estiment qu'il est prématuré, dans l'état actuel des connaissances, de positionner la kétamine par rapport aux interventions de neuromodulation. Bien que, selon des parties prenantes consultées, il y ait plus de données sur l'efficacité et l'innocuité de la SMTr, la littérature scientifique ne permet pas de comparer et de hiérarchiser la kétamine, la SMTr et l'ECT les unes par rapport aux autres. Une récente étude a montré que la kétamine ne serait pas inférieure à l'ECT en termes de taux de réponse des personnes atteintes de la DRT, mais les spécialistes en psychiatrie consultés ont souligné que la kétamine n'est pas destinée à remplacer l'ECT, plutôt à devenir une option supplémentaire. La kétamine est un nouvel outil dans l'arsenal thérapeutique pour traiter une condition de santé mentale complexe chez des personnes qui présentent une grande souffrance, et sa place reste à définir. De l'avis des cliniciens consultés, ce traitement ne doit pas être offert dans tous les cas de DRT.

Selon la perspective de psychiatres qui ont accès à la fois à des interventions de neuromodulation et à la kétamine dans leur milieu, le choix du traitement repose souvent sur le niveau de résistance au traitement. La décision de recourir à une de ces options thérapeutiques en cas de DRT plutôt qu'à une autre est fondée sur un ensemble de paramètres qui comprennent des composantes sur les plans clinique, organisationnel et économique ainsi que les valeurs et préférences de la personne face à ces options.

En pratique, les cliniciens vont soumettre l'option qu'ils jugent la mieux adaptée au profil des personnes qui souffrent de la DRT, selon l'historique de santé et suivant une prise de décision partagée. Il faut par ailleurs faire attention aux effets de mode dans les préférences de la personne, qui peut être mal informée par les réseaux sociaux ou d'autres sources d'information non scientifiquement crédibles. La proposition faite aux personnes est également dépendante de l'accessibilité selon les milieux. Il a aussi été mentionné que, si la personne refuse toutes les nouvelles options proposées et qu'elle préfère essayer une nouvelle molécule qui n'entraîne pas de changements majeurs dans ses habitudes de vie, même si ces dernières sont mauvaises, la préférence de la personne sera priorisée par le médecin afin de favoriser l'observance du traitement. Les croyances de la personne envers le traitement et le fait qu'elle juge cette option crédible sont aussi importants à retenir. Il a aussi été évoqué par des parties prenantes consultées que la kétamine ne doit pas être présentée aux personnes atteintes d'une DRT comme une option de dernier recours, puisque cela peut augmenter le sentiment de désespoir et le risque suicidaire en cas de non-réponse au traitement.

Lors de la discussion sur l'importance de maintenir de façon concomitante les traitements en cours, plusieurs membres ont souligné que cette pratique est essentielle pour optimiser les résultats thérapeutiques. Il a été noté que la kétamine, même si elle est efficace, ne devrait pas être utilisée de façon isolée, mais plutôt en complément des traitements existants tels que les antidépresseurs et la psychothérapie. Cette approche permet de maximiser les chances de succès et de prévenir les rechutes. Il a également été mentionné que cette pratique devrait être clairement communiquée aux usagers dans le cadre de la discussion éclairée, pour gérer leurs attentes et les encourager à poursuivre leurs traitements actuels tout en intégrant la kétamine.

Les ECT, tout comme la SMTr, ne sont pas disponibles partout. L'accès à l'ECT requiert un plateau technique particulier, ce qui est souvent limitatif, d'autant que les besoins en matière d'ECT sont croissants et que les établissements sont déjà surchargés. Selon les cliniciens consultés, la kétamine est beaucoup plus facile à gérer et à administrer que l'ECT, particulièrement en région ou dans des milieux de soins de moindre ampleur. Le contraste entre l'ECT et la kétamine parentérale est marqué en termes de ressource de personnel. Il faut 4 à 5 personnes pour le traitement d'une personne par ECT, contre 1 ou 2 personnes pour le traitement de 2 à 3 personnes par kétamine parentérale. Bien que moins de ressources humaines soient requises pour administrer la kétamine parentérale, il est nécessaire de rapporter les précautions nécessaires à son usage en cas de DRT. Par ailleurs, il a été rappelé qu'il est possible de surveiller plus d'une personne à la fois, surtout après le premier traitement, mais que cela dépend de l'état et de l'acceptabilité de la personne.

Enfin, il a été mentionné que les effets indésirables associés à l'usage de techniques de neuromodulation (particulièrement l'ECT) sont moins compatibles que la kétamine avec une psychothérapie.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Les constats et enjeux suivants au regard de la place de la kétamine dans l'arsenal thérapeutique en cas de DRT ont été soulevés :

- Les GPC recommandent l'usage de la kétamine comme option de traitement en cas de DRT, sans se prononcer sur la place de la kétamine dans l'arsenal thérapeutique de la DRT par rapport aux traitements de neuromodulation (SMTr ou ECT). Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer quant à une différence d'efficacité entre l'usage de kétamine parentérale et des séances de SMTr. Par ailleurs, aucune revue portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'ECT n'a été réalisée dans le cadre des présents travaux.
- La kétamine est un nouvel outil supplémentaire dans l'arsenal du traitement d'une condition complexe chez une personne qui présente une grande souffrance, mais sa position reste à être précisée selon l'évolution des connaissances. Selon les psychiatres consultés, la SMTr, l'ECT et la kétamine ne peuvent pas être hiérarchisés. La décision de recourir à l'une de ces options thérapeutiques en cas de DRT repose sur un ensemble de paramètres qui comprennent des composantes cliniques, d'accessibilité ou de préférences de la personne. De l'avis des spécialistes en psychiatrie consultés, la kétamine ne doit pas être offerte dans tous les cas de DRT.
- La kétamine devrait être complémentaire aux traitements existants afin de maximiser les chances de succès et de prévenir les rechutes.
- Les éléments suivants peuvent guider la décision de recourir ou non à la kétamine :
 - le niveau de résistance au traitement;
 - l'accès aux différentes options thérapeutiques (p. ex. neuromodulation, kétamine);
 - les indications des différentes options, les avantages et inconvénients de chacune, l'explication des risques et des bénéfices à la personne et la prise en considération de ses valeurs et préférences au terme d'une discussion éclairée, etc.

4 CONSIDÉRATIONS ORGANISATIONNELLES

Au Québec, les soins et services offerts aux personnes souffrant d'un trouble dépressif reposent sur un modèle de soins par étapes³⁰ débutant par des interventions de faible intensité, suivies d'interventions psychothérapeutiques, des traitements pharmacologiques puis des interventions de haute intensité comme la neuromodulation. Lorsqu'une personne souffre d'une dépression difficile à traiter, elle a généralement besoin d'interventions dites de haute intensité, offertes par des psychiatres. Ces interventions s'ajoutent idéalement aux autosoins, aux interventions de soutien et aux traitements antidépresseurs optimisés. La présente section met en lumière certains enjeux et défis relatifs à l'accès aux soins et services adaptés à la personne aux prises avec une DRT, de même que des obstacles et facilitateurs de la prescription de la kétamine, une pratique hors indication dont les données scientifiques sont encore en évolution

4.1 Accès aux services en psychiatrie

L'accès aux soins et services spécialisés en santé mentale au Québec est ardu et complexe pour des personnes qui se heurtent à la présence de critères d'exclusion mis en place dans les établissements [Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2022c]. Le cadre de référence du MSSS sur le mécanisme d'accès en santé mentale (MASM) au Québec présente des orientations ministérielles relatives aux standards d'accès, de continuité, de qualité, d'efficacité et d'efficience pour les mécanismes d'accès aux soins et services spécifiques en santé mentale, pour les volets jeune et adulte [MSSS, 2022c]. Ce cadre cible l'encadrement des pratiques d'accès en santé mentale afin d'atteindre les objectifs de son Plan d'action interministériel en santé mentale 2022-2026. Les objectifs du MASM sont, entre autres, d'assurer l'équité dans l'accès aux services, de garantir l'accès et la continuité des soins et des services le plus près possible du milieu de vie de la personne, et d'améliorer l'expérience de la personne dans son parcours de soins en santé mentale. Le MASM est la porte d'entrée des demandes de services spécifiques et spécialisés en santé mentale pour les jeunes et les adultes [MSSS, 2022c].

³⁰ <https://www.quebec.ca/sante/sante-mentale/trouver-aide-et-soutien-en-sante-mentale/etapes-pour-obtenir-soins-et-services-en-sante-mentale> (site Web consulté le 11 février 2025).

Portrait au Québec

En 2022, l'Association des médecins psychiatres du Québec (AMPQ) comptait plus de 1 200 psychiatres [AMPQ, 2022]. Parmi eux certains ne pratiquent qu'en cabinet, dans des cliniques spécialisées (p. ex. autisme) ou des groupes de médecine familiale³¹.

Dans un mémoire sur le projet de loi 15, *Loi visant à rendre le système de santé et de services sociaux plus efficace*, l'AMPQ évoquait le panier de services inégal entre les régions – dans certaines, les services étaient même déficitaires ou absents [AMPQ, 2023].

Avec le projet de loi 15, des psychiatres devront effectuer une partie de leur pratique dans des activités médicales particulières dans un établissement exploitant un centre hospitalier [Assemblée nationale du Québec, 2023].

Les services de psychiatrie sont offerts dans des centres hospitaliers d'un CISSS ou d'un CIUSSS, des centres hospitaliers universitaires ou dans des centres spécialisés en soins psychiatriques. Contrairement à d'autres spécialités médicales, il y a peu de surspécialisation en psychiatrie. Théoriquement, tout psychiatre peut offrir des soins spécialisés selon les ressources disponibles et l'aisance à les prodiguer. La kétamine est un traitement de 2^e voire 3^e intention principalement administré au Québec dans des établissements de santé qui ont une mission universitaire.

Des psychiatres dépanneurs en soutien à la 2^e ligne

Avec la pénurie d'effectifs médicaux dans certains hôpitaux du Québec, des psychiatres dépanneurs peuvent pallier le manque d'effectif en psychiatrie dans certaines régions qui ont établi des ententes particulières, comme la Côte-Nord. Ces psychiatres dépanneurs, selon des parties prenantes consultées, n'assurent généralement pas de suivi à moyen ou long terme et ne possèdent pas nécessairement une expertise pour des interventions plus spécialisées.

Malgré les orientations et efforts ministériels, il est reconnu par plusieurs acteurs du réseau et parties prenantes consultées que l'accès aux services psychiatriques demeure difficile dans différentes régions du Québec. Dans un récent rapport d'enquête du coroner concernant le décès d'Amélie Champagne, publié en 2022, une série de recommandations visant une transformation des pratiques en psychiatrie et en santé mentale est formulée [Bureau du coroner, 2022].

³¹ <https://www.ledevoir.com/societe/sante/805316/sante-psychiatres-devront-tous-passer-temps-hopital> (site Web consulté le 19 octobre 2024).

Des professionnels en renfort avec l'élargissement des pratiques au Québec

En 2018, une nouvelle spécialité d'infirmière praticienne spécialisée en santé mentale (IPS-SM)³² a été créée. Les IPS-SM peuvent évaluer et diagnostiquer des troubles mentaux. D'après l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, elles seraient environ une centaine en activité. Par contre, la place qu'elles ont dans des interventions de haute intensité reste à être déterminée.

Le projet de loi 67³³ (*Loi modifiant le Code des professions pour la modernisation du système professionnel et visant l'élargissement de certaines pratiques*) pourrait bientôt permettre l'ouverture à d'autres professionnels la prescription de traitements pharmacologiques pour traiter des troubles mentaux, à condition qu'ils détiennent une expertise en santé mentale. Parmi eux, des pharmaciens experts pourraient éventuellement être amenés à offrir des soins pharmaceutiques circonscrits en santé mentale [Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES), 2024].

4.1.1 Des modalités virtuelles en soutien à l'offre de service en psychiatrie

En 2023, l'INESSS publiait un état des connaissances sur les soins virtuels en psychiatrie, concluant que la téléintervention³⁴ (psychothérapie) est cliniquement efficace pour les personnes atteintes de troubles dépressifs, mais il n'a pas apporté d'éclairage sur son usage avec des traitements pharmacologiques [INESSS, 2023]. Le déploiement de cette modalité virtuelle au Québec pour la psychiatrie est méconnu. Pour ce qui est du télémentorat, il faut savoir qu'en décembre 2022 le ministère de la Santé et des Services sociaux a mandaté l'Institut universitaire en santé mentale Douglas³⁵ afin de mettre en place le modèle Extension of Community Healthcare Outcomes (ECHO^{MD}) pour les volets santé mentale, dépendance et itinérance avec une portée provinciale. À l'origine, le modèle ECHO^{MD} a été développé au Nouveau-Mexique par un gastro-entérologue qui souhaitait rendre l'accès aux soins plus équitable, quel que soit le lieu de résidence ou le statut social des personnes. Ce modèle consiste en une plateforme virtuelle servant à prodiguer des services et à évaluer les résultats afin de réduire les disparités en soins de santé. Elle permet d'éliminer certains obstacles entre les spécialités et les soins primaires, particulièrement en régions éloignées. Les participants sont invités à soumettre des cas réels anonymisés afin d'obtenir la rétroaction d'experts du milieu de la

³² <https://www.oiiq.org/en/pratique-professionnelle/pratique-avancee/ips/chroniques-ips/optimiser-l-intervention-en-sante-mentale-des-infirmieres-praticiennes-specialisees-et-infirmiers-praticiens-specialises>.

³³ <https://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-67-43-1.html>.

³⁴ Activité clinique ou soin réalisé à distance par un intervenant auprès d'un ou plusieurs usagers ou de sa famille présente (https://www.santeestrie.qc.ca/clients/SanteEstrie/Professionnels/Organisation_du_travail/H000_POL_04_TeleSante.pdf), site Web consulté le 16 décembre 2024.

³⁵ <https://www.ciuss-ouestmtl.gouv.qc.ca/installations/centre-hospitalier-de-soins-psychiatriques/programme-de-telementorat-echo-sur-les-troubles-de-l'alimentation> (consulté en décembre 2024).

santé. Les participants apprennent les uns des autres, tandis que les connaissances sont testées et affinées à travers une perspective locale.

Cette boucle continue d'apprentissage, de mentorat et de soutien par les pairs aurait un impact durable qui va bien au-delà d'une formation en personne ou d'un cours d'apprentissage en ligne [University of New Mexico, 2024]. Pour la psychiatrie, en septembre 2022, Bessel et coll. ont publié les résultats d'une étude montrant la faisabilité et l'efficacité du projet ECHO^{MD}, un modèle d'apprentissage virtuel et de soutien par les pairs, pour améliorer la capacité des cliniciens à évaluer et à prendre en charge des troubles psychiatriques complexes [2023]. Depuis 2023, des programmes ECHO^{MD} ont émergé au Québec, notamment, au CHU Sainte-Justine³⁶, au CHUM³⁷ et au CIUSSS de la Capitale-Nationale³⁸.

Sans égard au modèle ECHO^{MD}, des parties prenantes consultées ont mentionné la possibilité d'encourager des partenariats avec des cliniques qui pourraient se spécialiser dans l'offre de ces services, puis de délocaliser progressivement certains des soins offerts en clinique externe de psychiatrie. Le modèle ECHO^{MD} pourrait être une avenue envisagée parmi d'autres, selon des avis colligés.

4.2 Accès à la psychothérapie et à des interventions de soutien – une condition de succès du traitement

Au Québec, le Code des professions permet aux psychologues d'évaluer les troubles mentaux et d'exercer la psychothérapie, réservée aux médecins, aux psychologues et aux professionnels³⁹ titulaires d'un permis délivré par l'Ordre des psychologues du Québec. Selon le Code des professions, la psychothérapie se définit par « un traitement psychologique pour un trouble mental, pour des perturbations comportementales ou pour tout autre problème entraînant une souffrance ou une détresse psychologique, qui a pour but de favoriser chez le client des changements significatifs dans son fonctionnement cognitif, émotionnel ou comportemental, dans son système interpersonnel, dans sa personnalité ou dans son état de santé. Ce traitement va au-delà d'une aide visant à faire face aux difficultés courantes ou d'un rapport de conseils ou de soutien » [LégisQuébec, 2024]. Selon l'information disponible sur le site Web de l'Ordre des psychologues du Québec, il y a plusieurs interventions qui, bien qu'elles partagent des similarités avec la psychothérapie, n'ont pas la même portée. Parmi elles, notons les rencontres d'accompagnement, les interventions de soutien et l'éducation psychologique⁴⁰.

³⁶ <https://enseignement.chusj.org/fr/Formation-continue/Telementorat-ECHO> (consulté en décembre 2024).

³⁷ <https://ruisss.umontreal.ca/cectc/services/echo-troubles-concomitants> (consulté en décembre 2024).

³⁸ <https://event.fourwaves.com/fr/copeechoautomne2024/pages> (consulté en décembre 2024).

³⁹ Conseiller en orientation, criminologue, ergothérapeute, infirmière, psychoéducateur, travailleur social, sexologue, thérapeute conjugal.

⁴⁰ <https://www.ordrepsy.qc.ca/pratique-illegale-usurpation-titre> (site Web consulté le 21 octobre 2024).

Les parties prenantes consultées reconnaissent que le manque de ressource pour offrir un soutien psychologique est un problème d'envergure au Québec [Médecins québécois pour le régime public (MGRP), 2022], ce qui fait écho à ce qui est rapporté dans les médias traditionnels et qui est un constat que l'INESSS avait fait dès 2018 [INESSS, 2018], tout comme la Commissaire à la santé et au bien-être en 2016 [Collectif pour l'accès à la psychothérapie, 2016]. Or, en cas de DRT, un soutien psychothérapeutique peut augmenter significativement les chances de rémission durable selon les spécialistes en psychiatrie interrogés. Bien qu'il ne soit pas souvent possible d'offrir ces types de soutien dans le même établissement que celui où est administrée la kétamine, le réseau intégré en santé mentale et, plus récemment, le guichet d'accès en santé mentale permettent généralement aux personnes de trouver un psychologue, un psychothérapeute, un professionnel ou un intervenant habilité à offrir des interventions de soutien et de l'éducation psychologiques.

4.3 Mesure d'encadrement d'un médicament hors indication et d'une drogue contrôlée

Un cadre réglementaire et évaluatif des médicaments régit les produits de santé mis à la disposition des Canadiens. Au Canada, pour obtenir l'autorisation de mise en marché, l'innocuité et l'efficacité d'un médicament doivent être évaluées par Santé Canada. L'avis de conformité est accordé si les avantages l'emportent sur les risques, et si les incertitudes et les risques peuvent être gérés⁴¹. La valeur thérapeutique et l'efficacité sont ensuite évaluées, par l'INESSS au Québec, ou par l'AMC ailleurs au Canada. Les recommandations de l'INESSS sont transmises au ministre de la Santé qui décide de suivre ou non les recommandations quant aux modalités de remboursement et aux indications de paiement, le cas échéant. Le ministre a aussi le pouvoir de négocier à la baisse le coût des médicaments avec l'Alliance pharmaceutique pancanadienne⁴².

La prescription de médicaments pour des indications non reconnues par les organismes réglementaires est un phénomène courant [Khalil, 2016]. Toutefois, la traçabilité est difficile du fait que les raisons médicales sont rarement mentionnées sur les ordonnances, et que les pharmaciens n'ont pas toujours accès aux diagnostics. Habituellement la prescription hors indication tend à répondre à des besoins de santé non comblés, à des besoins pour des populations particulières exclues des études cliniques (p. ex. grossesse, pédiatrie, gériatrie, maladies rares ou complexes, immunosuppression) ou encore à des besoins de santé publique. Or, cette pratique n'est pas exempte de risques. Il arrive que des événements indésirables non anticipés surviennent, des effets qui peuvent parfois compromettre la sécurité ou la qualité de vie de l'utilisateur. En 2014, la *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses* (Loi de Vanessa) a été mise en vigueur. Les modifications ont permis d'améliorer la capacité de Santé Canada à recueillir des renseignements sur l'innocuité d'un produit après sa mise en marché et à prendre les mesures appropriées en cas de

⁴¹ [Réglementation des produits de santé - Canada.ca](https://www.canada.ca/fr/le-gouvernement/actualites/2024/10/20241020-reglementation-produits-sante.html) (site Web consulté le 20 octobre 2024).

⁴² <https://www.pcpacanada.ca/fr> (site Web consulté le 16 décembre 2024).

détection d'un risque grave pour la santé. Cette loi prévoyait aussi la déclaration obligatoire des réactions indésirables graves et des incidents liés aux instruments médicaux par les établissements de soins de santé. Cette exigence s'applique à tous les hôpitaux ainsi qu'aux cliniques externes si elles font légalement partie de l'hôpital, mais elle ne s'applique pas aux cliniques privées ni aux centres de soins de longue durée. Les réactions graves à un médicament qui doivent être déclarées selon cette loi sont celles qui nécessitent ou prolongent l'hospitalisation, entraînent une malformation congénitale, une invalidité ou une incapacité persistante ou importante ou celles qui mettent la vie en danger ou entraînent la mort⁴³. La Loi de Vanessa est entrée en vigueur en 2019. Selon une enquête publiée dans *Pharmactuel* en 2021, il y aurait plusieurs écarts concernant l'organisation de la pharmacovigilance au sein des établissements de santé du Québec. De plus, l'intention thérapeutique (indication approuvée par Santé Canada ou hors indication) à l'origine de la prise d'un médicament qui a mené à une réaction indésirable grave n'est pas nécessairement documentée dans le registre de pharmacovigilance de la pharmacie ni celui de Santé Canada. Selon les perspectives recueillies, puisque les données sont limitées concernant l'innocuité à plus long terme de la kétamine en cas de DRT, la pharmacovigilance apparaît primordiale pour les milieux qui offriront ce service afin d'offrir un éclairage sur la fréquence de survenue des complications.

En dehors du cadre réglementaire et évaluatif usuel, des mécanismes d'encadrement de la prescription sont mis en place dans les établissements de santé au Québec sous l'égide du comité de pharmacologie⁴⁴ créé par le Conseil des médecins, dentistes, pharmaciens et sages-femmes (CMDPSF) et selon les politiques et règlements de la pharmacie, et ce, en conformité avec la LGSSSS⁴⁵. Conformément à la LGSSSS, et ainsi que décrit dans la circulaire G26, certains médicaments ont besoin d'une autorisation par le comité de pharmacologie de l'établissement pour être délivrés par la pharmacie. Le demandeur doit monter un dossier expliquant les raisons cliniques à l'origine de sa demande et présenter les preuves scientifiques disponibles qui soutiennent cette pratique. Selon la LGSSSS, la kétamine est un traitement d'exception (TE), soit un médicament qui a obtenu l'avis de conformité du gouvernement fédéral pour une ou des indications thérapeutiques autres que celle recherchée pour l'utilisateur. Pour utiliser la kétamine en cas de DRT, comme l'INESSS n'a pas reçu de demande d'évaluation et puisque cette indication n'apparaît pas dans l'avis de conformité de Santé Canada, les prescripteurs doivent présenter une demande de TE selon l'algorithme de la circulaire G26.

⁴³ <https://www.ismp-canada.org/download/PatientsforPatientSafetyCanada-Drug-Device-Reporting-1Aug2019-FR.pdf> (site Web consulté le 16 décembre 2024).

⁴⁴ <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/version/rc/S-5,%20r.%205%20?code=se:105&historique=20210903> (site Web consulté le 16 décembre 2024).

⁴⁵ https://www.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/fileadmin/gazette/pdf_encrypte/lois_reglements/2024F/83207.pdf (site Web consulté le 16 décembre 2024).

Une pratique fondée sur les preuves scientifiques et les connaissances

En vertu du Code de déontologie

*« le médecin doit exercer sa profession selon des principes scientifiques »
« Le médecin doit s'abstenir d'avoir recours à des examens, investigations ou traitements insuffisamment éprouvés, sauf dans le cadre d'un projet de recherche et dans un milieu scientifique reconnu ». ⁴⁶*

« Le pharmacien doit exercer la pharmacie avec compétence et selon les données scientifiquement acceptables et les normes professionnelles reconnues. À cette fin, il doit notamment développer, parfaire et tenir à jour ses connaissances et habiletés. » ⁴⁷

« l'infirmière ou l'infirmier ne doit pas faire preuve de négligence lors de l'administration ou de l'ajustement d'un médicament ou d'une autre substance. À cette fin, l'infirmière ou l'infirmier doit, notamment, avoir une connaissance suffisante du médicament ou de la substance et respecter les principes et méthodes concernant son administration. » ⁴⁸

Rappelons qu'au Québec la kétamine en solution injectable 10 mg/mL et 50 mg/mL est inscrite sans restriction sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Selon les consultations menées lors des travaux, pour utiliser la kétamine dans un contexte de DRT, un usage hors indication et différent de ceux approuvés par Santé Canada, une demande d'autorisation auprès du comité de pharmacologie doit être déposée, conformément aux politiques locales de l'établissement. La demande n'est généralement faite qu'une seule fois au comité de pharmacologie - la kétamine étant ensuite ajoutée au formulaire (ou liste locale⁴⁹) de médicaments de l'établissement pour un usage correspondant à la demande faite dans le contexte de la DRT. Or, cette pratique est contraire à la LSSSS et maintenant à la LGSSSS en vigueur qui ordonne que chaque utilisation fasse l'objet d'une demande distincte.

⁴⁶ <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/rc/m-9,%20r.%2017> (site Web consulté le 20 octobre 2024).

⁴⁷ <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/rc/P-10,%20r.%207> (site Web consulté le 16 décembre 2024).

⁴⁸ <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/rc/l-8,%20r.%209> (site Web consulté le 16 décembre 2024).

⁴⁹ Cette liste est variable entre les établissements.

Contrôle par la pharmacie

Au Canada, la kétamine est une drogue contrôlée en vertu de l'Annexe I de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* [Santé Canada, 2023]. La kétamine 50 mg/ml est entreposée et servie à la pharmacie de l'hôpital comme les autres narcotiques HP (haute concentration). Certains établissements autorisent aussi son entreposage en salle d'opération, aux soins intensifs ou aux soins palliatifs, des milieux où elle est employée pour son indication officielle, et ce, conformément aux mêmes dispositions que les autres narcotiques.

Offre de kétamine au Québec

Selon les données clinico-administratives combinées à l'information tirée des consultations, trois des quatre réseaux universitaires intégrés de santé et de services sociaux (RUISS) offrent un service d'administration de la kétamine pour les personnes présentant une DRT. Seul le RUISS de l'Université de Sherbrooke ne l'offre pas actuellement. D'autres régions semblent aussi l'offrir occasionnellement comme le CISSS du Bas-Saint-Laurent, le CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean et celui de la Mauricie-et-Centre-du-Québec (détails [section 5.1](#)).

4.4 Conditions pour prescrire la kétamine de façon judicieuse sans compromettre la sécurité de l'utilisateur et celle du personnel

Comme rapporté précédemment, la kétamine est un traitement de deuxième intention et plus qui, au Québec, est administré dans certains CIUSSS et CISSS, de même que dans certains hôpitaux et établissements non fusionnés. Actuellement, il n'y a pas de politique encadrant cette pratique au Québec. Les modèles et protocoles d'administration, bien que partageant des similarités, sont hétérogènes et adaptés aux contextes locaux. Le Collège des médecins et chirurgiens de la Colombie-Britannique de même que le Collège des psychiatres d'Australie et de Nouvelle-Zélande recommandent que les milieux qui prodiguent une thérapie à la kétamine pour le traitement de la DRT se dotent de politiques de pratique et de lignes directrices cliniques claires concernant son utilisation [CPSBC, 2023; RANZCP, 2022].

Plusieurs guides retenus mentionnent que seuls un psychiatre ou un médecin (sous la supervision d'un psychiatre) possédant une expertise appropriée devraient prescrire de la kétamine et assumer la responsabilité de son utilisation dans le contexte de la DRT [College of Physicians and Surgeons of Saskatchewan, 2022; RANZCP, 2022; CPSA, 2021]. En conformité avec l'information tirée des guides de pratique clinique, les demandes de kétamine au Québec proviennent principalement de psychiatres pratiquant en deuxième ligne. À l'heure actuelle, les demandes de cliniciens de première ligne ne

sont généralement pas acceptées, ni celles provenant d'IPS-SM. La demande peut être faite via un formulaire spécial, parfois disponible en ligne, sans devoir passer par le Centre de répartition des demandes de services (CRDS) afin de faciliter l'accès rapide au traitement. Pour que la demande soit retenue, il est nécessaire que le psychiatre référent suive la personne sur une base régulière. Les spécialistes en psychiatrie consultés ont insisté sur l'importance que l'utilisateur ne se retrouve pas sans soutien après avoir été traité avec la kétamine. Bien qu'ils ne soient pas contre l'orientation des patients par la première ligne, de telles demandes devraient être faites par un médecin de famille ou une IPS-PL qui suit l'utilisateur de façon régulière et, idéalement, qu'un soutien en psychothérapie soit dispensé par un professionnel habilité.

Dans les milieux qui offrent un service structuré de kétamine avec une équipe spécialisée, le triage des demandes est fait soit par un membre de l'équipe (infirmière ou pharmacien en santé mentale, travailleur social), soit un psychiatre. Peu de milieux ont actuellement au sein de leur équipe une IPS-SM. À l'instar de ce que recommandent certains guides [College of Physicians and Surgeons of British Columbia, 2023; The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022b], l'évaluation de l'admissibilité et la priorisation finale sont faites généralement par un psychiatre, bien que d'autres spécialistes en santé mentale de l'équipe spécialisée puissent y contribuer dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire.

Plusieurs guides consultés recommandent que les perfusions de kétamine soient faites dans un établissement où des appareils de surveillance cardiovasculaire et respiratoire ainsi que des médicaments de secours sont disponibles pour gérer les événements indésirables comportementaux ou cardiovasculaires (Alberta 2021, AANA 2024, APNA 2023, Pennsylvanie 2020, RANZCP 2022, BC 2023, CANMAT 2021, VADoD 2022-protocole, Saskatchewan 2022). En Pennsylvanie, la kétamine IV peut être administrée en milieu hospitalier, en milieu ambulatoire, à l'urgence ou en cabinet, à condition que le lieu d'administration dispose de l'équipement et du personnel nécessaires pour administrer le médicament en toute sécurité [Commonwealth of Pennsylvania, 2020]. Le guide américain du VA/DoD souligne que l'administration requiert un local clinique approprié avec accès à des perfusions IV et une surveillance pendant et après le traitement [VA/DoD, 2022b]. Les auteurs rapportent qu'en raison d'un manque d'infrastructures disposant de ressources cliniques adéquates (humaines, matérielles) l'accès à la kétamine pour traiter la DRT est plus difficile en zone rurale [The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD), 2022a]. Au Canada, la Saskatchewan et la Colombie-Britannique permettent que la kétamine IV soit administrée dans la communauté pour le traitement de la DRT à condition que l'administration soit prodiguée dans un établissement non hospitalier qui est accrédité, et soit réalisée sous la responsabilité d'un psychiatre [CPSBC, 2023; College of Physicians and Surgeons of Saskatchewan, 2022].

Actuellement, au Québec, la très grande majorité des administrations de kétamine pour traiter la DRT dans le réseau sont faites dans un centre hospitalier ou en clinique externe qui offre des services psychiatriques ambulatoires associée à un centre hospitalier. Certains cliniciens consultés considèrent que l'usage de la kétamine parentérale dans un

bâtiment autre que l'hôpital n'est pas souhaitable. Des raisons de sécurité ont été avancées, particulièrement l'absence d'une « équipe de code », par exemple si un usager s'en prend physiquement au clinicien lors de son expérience dissociative, ou si un événement médical indésirable grave survient.

Des parties prenantes consultées estiment que les traitements à la kétamine ne devraient pas être offerts uniquement en milieu hospitalier, car les hôpitaux peinent à libérer les ressources matérielles et humaines nécessaires pour administrer des traitements à un nombre suffisant de personnes. Elles suggèrent que ces traitements soient offerts dans des milieux cliniques qui disposent d'un plateau technique adapté, d'un système de gestion efficace de réanimation (code bleu) et de personnel qualifié en santé mentale et physique, formé en réanimation cardiorespiratoire (RCR) et en *Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS)*. Des protocoles pour gérer les complications aiguës doivent également être applicables, y compris ceux avec lesquels une équipe de santé mentale pourrait être moins à l'aise (p. ex. laryngospasme). L'accent doit être mis sur les critères de sécurité et de qualité, indépendamment du lieu de l'administration. D'ailleurs, l'utilisation de la kétamine à domicile est jugée inappropriée et dangereuse par les parties prenantes consultées.

Comme rapporté par certains guides, il peut être problématique d'organiser l'administration de kétamine parentérale à certaines populations plus éloignées, et avec son grand territoire, le Québec n'est pas épargné par cet enjeu. Dans les milieux qui font appel à des psychiatres dépanneurs, la thérapie à la kétamine qui s'échelonne sur quelques semaines ainsi que le suivi par le psychiatre qui a fait l'ordonnance initiale peuvent s'avérer problématiques. Pour s'assurer qu'un traitement pourra être donné de façon pérenne dans une région, il a été souligné qu'il faudrait que tous les psychiatres soient formés afin que l'offre de ce service ne repose pas seulement sur un ou deux psychiatres qui ont la compétence pour l'administrer. Malgré tout, à l'unanimité, les parties prenantes consultées étaient d'avis que l'offre de kétamine en contexte de DRT ne devrait pas être réservée aux grands centres urbains. L'accès aux soins en santé mentale est déjà problématique, avec d'importantes variations régionales, et une telle restriction risquerait d'accroître encore plus les inégalités et les problèmes d'accès.

Enfin, même si les guides consultés n'en font pas mention, il a été indiqué par plusieurs parties prenantes qu'il est important d'intégrer les services pharmaceutiques à toutes les étapes de l'ordonnance de kétamine. En plus de la préparation individualisée selon la voie d'administration prescrite, les pharmaciens sont engagés, notamment, dans l'individualisation de l'ordonnance et la traçabilité de celle-ci (par exemple au DSQ, logiciels d'ordonnances de la pharmacie d'établissement), ce qui permet d'aviser les cliniciens qui fournissent d'autres soins à la personne de la prescription de kétamine. Cela assure une vigilance relative par rapport aux interactions médicamenteuses possibles, l'utilisation d'une ordonnance individuelle standardisée préimprimée et la documentation des effets indésirables graves, comme mentionné précédemment.

4.5 Capacité organisationnelle d'offrir la kétamine

Selon le GPC américain du VA/DoD, l'usage de kétamine IV en contexte de DRT est associé à des contraintes organisationnelles, notamment en matière de ressources et de faisabilité telles que la nécessité d'un local de traitement approprié avec accès à des perfusions IV et une surveillance pendant et post-traitement. Ce sont les ressources disponibles qui dictent l'offre qui peut être faite à la population desservie par le milieu. Actuellement, deux à quatre traitements par jour peuvent être réalisés dans les infrastructures des cliniciens consultés, avec deux personnes traitées par infirmier. Lorsque le traitement est donné à des personnes hospitalisées, cela peut augmenter la capacité, car il est alors possible d'administrer le traitement dans la chambre des usagers. Il y a des listes d'attente concernant la kétamine, tout comme pour les interventions de neuromodulation. Plus la kétamine comme traitement d'appoint à la DRT sera connue des cliniciens de première et deuxième ligne, plus la demande risque d'augmenter. Si les demandes venaient à dépasser grandement l'offre, et qu'il n'y a pas plus de ressources, une priorisation encore plus serrée s'avérera nécessaire, et il sera important de définir des critères d'admissibilité équitables à travers la province.

Ressources humaines et matérielles nécessaires pour offrir le service

Les guides américains recommandent que le lieu d'administration et de récupération soit privé et suffisamment grand pour accueillir la personne traitée et le personnel requis [APNA, 2023; VA/DoD, 2022a]. Selon la pratique actuelle des spécialistes en psychiatrie consultés, l'administration de la kétamine est faite dans un milieu clinique adapté, dans un environnement confortable avec une chaise inclinable ou une civière pour s'allonger. L'environnement tend à être le plus agréable possible pour optimiser l'expérience et réduire les risques de désagrément. Chaque milieu a ses particularités, et certaines parties prenantes ont souligné que, selon les souhaits de la personne, le traitement peut être fait dans la pénombre, avec un bandeau sur les yeux (pour réduire les nausées), accompagné de musique ou de la projection d'étoiles au plafond.

Les traitements sont le plus souvent donnés en clinique externe de psychiatrie (à l'intérieur de l'hôpital) qui dispose d'une équipe d'intervention en cas de besoin. Il a cependant été soulevé que les infirmières de cliniques externes de psychiatrie ne sont pas nécessairement habituées surveiller les signes vitaux et les perfusions intraveineuses, et à réagir à des complications de santé physique. C'est pourquoi, dans d'autres régions où l'administration est occasionnelle, elle peut être faite en médecine de jour. Cependant, certains cliniciens consultés estiment que la médecine de jour est moins adaptée au traitement à la kétamine, car les personnes ne sont pas connues du personnel, ce qui peut augmenter l'anxiété et les mauvaises expériences pour les usagers. De plus, en médecine de jour, les infirmières ne sont pas toujours à l'aise à l'idée de traiter des personnes atteintes de troubles psychiatriques. Enfin, dans les établissements psychiatriques, la kétamine est administrée dans le bloc réservé aux ECT par le même personnel infirmier en psychiatrie.

Dans tous les cas, le psychiatre est toujours physiquement proche dans l'établissement pour répondre en cas de complications, ou si la personne ressent des effets dissociatifs ou psychotomimétiques importants, ce qui est recommandé par plusieurs guides de pratique clinique consultés [AANA, 2024; CPSBC, 2023].

Selon le CANMAT, un anesthésiologiste n'est généralement pas nécessaire sur place lors de l'administration de doses de kétamine IV [Swainson *et al.*, 2021]. Cependant, selon le guide de la Colombie-Britannique, deux infirmières autorisées ou une infirmière autorisée et un anesthésiologiste ou autre médecin qualifié doivent être présents dans la salle de traitement à tout moment lorsqu'une personne reçoit ces soins. Cette exigence minimale en matière de personnel doit être respectée à tout moment, même lorsqu'il ne peut y avoir qu'une seule personne dans la salle de traitement [CPSBC, 2023]. Un ratio d'un pour un entre la personne traitée et le professionnel de la santé est recommandé, et il doit y avoir un autre professionnel de la santé immédiatement disponible pour aider au traitement en cas d'urgence [CPSBC, 2023]. La présence d'un médecin ou d'une infirmière spécialisée en anesthésiologie certifiée qui possède la formation et l'expérience adéquates pour prodiguer ces soins semble aussi requise en Pennsylvanie [Commonwealth of Pennsylvania, 2020]. D'ailleurs, selon l'article 54 du Code de déontologie des médecins du Québec, « *le médecin ne doit pas demeurer seul avec un patient lorsqu'il utilise une méthode d'examen ou de traitement entraînant une altération significative de l'état de conscience* »⁵⁰.

Les guides ne mentionnent pas l'apport d'un pharmacien pour l'administration de la kétamine, alors que ce professionnel travaille en étroite collaboration avec les psychiatres consultés, non seulement lors de la présentation du dossier, mais aussi pour l'élaboration de protocoles, d'ordonnances individuelles standardisées (OIS) ainsi que la gestion des effets indésirables et des interactions médicamenteuses. Par contre, la préparation de la kétamine requiert des ressources humaines et matérielles. En effet, les perfusions sont généralement préparées dans des conditions aseptiques par la pharmacie d'établissement et cela nécessite la présence de personnel technique et du pharmacien (voir section 4.6 pour plus de détails).

Ressources humaines requises lors de l'évaluation en amont de l'administration

Les guides abordent peu la préparation de la personne avant la perfusion. Selon les consultations menées, la personne est vue avant l'administration par un psychiatre ou un professionnel de l'équipe spécialisée pour évaluer son niveau d'anxiété et discuter des attentes thérapeutiques. La préparation de la personne à son expérience est très importante afin de limiter les symptômes dissociatifs. En effet, plusieurs guides recommandent d'évoquer à la personne la gamme d'effets sensoriels, cognitifs et affectifs qui peuvent être ressentis durant l'administration de la kétamine, ainsi que l'importance de ne pas lutter contre ces effets pour ne pas vivre une expérience désagréable [Wolfson et Vaid, 2024; Garel *et al.*, 2023; Bottemanne *et al.*, 2022; Tarrant, 2022]. Selon des commentaires reçus de spécialistes en psychiatrie qui utilisent la

⁵⁰ <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/rc/m-9,%20r.%2017> (site Web consulté le 31 janvier 2025).

kétamine dans un modèle psychédélique ou hybride, la personne est préparée à accepter l'expérience à venir et à lâcher prise pour l'optimiser. Il est donc requis de consacrer du temps à cette préparation, en amont.

Ressources humaines et matérielles pour la préparation et l'administration

Des mesures encadrant l'administration sécuritaire du médicament par une infirmière sont aussi habituellement appliquées par la direction des soins infirmiers (DSI) de l'établissement. Cette activité est encadrée par des normes d'exercice de l'OIIQ. Pour administrer un médicament qui fait l'objet d'une ordonnance, les infirmières ont notamment le devoir de le connaître suffisamment, notamment les effets thérapeutiques recherchés, les principaux effets indésirables, les conditions d'administration, la posologie usuelle selon le type de clientèle, les contre-indications, les précautions, les interactions médicamenteuses et les éléments de surveillance clinique. Un protocole et une ordonnance individuelle standardisée permettent à l'infirmière d'administrer en toute sécurité un médicament dans le respect de son code de déontologie. Le CANMAT mentionne l'existence de défis organisationnels significatifs liés à l'accès aux perfusions surveillées de kétamine dans les établissements de santé [Swainson *et al.*, 2021]. Les parties prenantes consultées ont corroboré les enjeux organisationnels associés à cette pratique relativement nouvelle, particulièrement pour les milieux qui offrent des services de deuxième ligne. S'il n'y a pas de lignes de conduite claires, des parties prenantes ont mentionné l'existence d'un sentiment d'inconfort dans certains établissements relativement à la gestion des demandes de kétamine dans ce contexte. Pour pallier ces enjeux, la grande majorité des cliniciens consultés ont mentionné avoir développé un protocole et une ordonnance individuelle standardisée pour administrer la kétamine en contexte de DRT, approuvés par le CMDP, à l'exception des psychiatres qui ont administré eux-mêmes le médicament dans des cas exceptionnels.

L'administration est faite par une infirmière qui dispose de tout le matériel nécessaire sur place, alors que la kétamine est distribuée par la pharmacie de l'hôpital dans un local fermé. Il est du devoir du professionnel responsable de l'acte de vérifier le contenu en kétamine de la seringue utilisée pour l'injection dans le sac de solution saline (concentration et volume, puisqu'il existe deux concentrations commerciales de kétamine. En effet, la dose de kétamine pourrait varier d'une perfusion à une autre. Durant l'administration, l'infirmière peut rester dans la salle ou faire de la télésurveillance, avec une prise de pression automatique. Certains cliniciens sont toutefois réticents à utiliser la télésurveillance, de crainte qu'une complication passe inaperçue. Par « télésurveillance », on entend une activité de surveillance à distance exercée par un professionnel auprès d'un usager où les données cliniques sont transmises par l'entremise de technologies de l'information [INESSS, 2023]. Ils se disent davantage à l'aise pour endosser un ratio usager/infirmier plus élevé, par exemple 3 personnes par infirmier, en décalant les débuts de perfusion toutes les 15 minutes et en ayant une personne dans la salle en tout temps. L'idéal est d'exercer une surveillance étroite du confort et des signes vitaux, mais pas trop intrusive pour ne pas perturber l'expérience de la personne.

S'il n'y a pas de musique, il y a un échange important entre le clinicien et l'utilisateur afin de partager l'expérience et d'aider à ce que celle-ci soit la plus agréable possible. Chez certaines personnes, il est parfois nécessaire de faire une pause pendant l'administration ou d'administrer un antihypertenseur pendant le traitement, notamment chez les personnes plus âgées ou obèses. Un pharmacien de l'équipe spécialisée peut être amené à contribuer, le cas échéant.

La durée totale du traitement est au maximum de 3 heures, avec 40 à 60 minutes d'administration et 60 à 90 minutes de surveillance postadministration. Comme mentionné précédemment, la voie IM est parfois la voie privilégiée pour les interventions subséquentes en raison de la facilité d'administration et du fait que cela requiert un plateau technique moins complexe. Avec l'intramusculaire, la durée totale est de 90 à 120 minutes au maximum, contre 120 à 180 minutes avec la voie intraveineuse.

La thérapie comprend généralement 4 à 6 perfusions à raison de 2 injections par semaine durant 2 à 3 semaines. Lors d'un premier traitement, la personne est prise en charge par une infirmière spécialisée afin de limiter l'anxiété et d'échanger sur l'expérience à venir avec la kétamine. Pour les traitements subséquents, une infirmière peut gérer deux personnes en cours de traitement, mais cela dépend de l'état et de l'acceptation de la personne.

Ressources humaines requises lors du suivi post-traitement et interventions complémentaires

La personne est vue après l'administration par un psychiatre ou un professionnel de l'équipe spécialisée pour s'assurer qu'elle va bien et pour lui rappeler les conseils de sécurité post-traitement importants comme l'interdiction de conduire. En effet, le jugement de base de la personne revient assez vite après la perfusion, mais les réflexes peuvent demeurer altérés durant quelques heures. Un suivi clinique sur une base régulière devrait être fait par une équipe traitante qui détient une expertise en santé mentale après le traitement à la kétamine, et idéalement un soutien psychothérapeutique devrait être disponible, aussi bien pendant le traitement avec la kétamine qu'après l'arrêt du traitement, le cas échéant. Les personnes aux prises avec une DRT ont besoin d'être accompagnées pour optimiser les autres modalités thérapeutiques contre la dépression durant la thérapie d'appoint à la kétamine. Ce suivi doit être assuré par le psychiatre traitant ou l'équipe traitante, et non l'équipe qui a administré la kétamine, selon la perspective recueillie de psychiatres.

Certains cliniciens ont aussi mentionné d'autres interventions qui peuvent se révéler bénéfiques en cas de DRT, notamment l'activation comportementale en ergothérapie et les programmes d'entraînement en kinésiologie. En effet, comme rapporté précédemment, la kétamine ne doit pas être vue comme une solution miracle à long terme, et il est demandé à la personne de faire des efforts en matière de sommeil, d'activités physiques ou de motivation afin de limiter les risques de rechute.

Lorsque la décision est prise de cesser les traitements à la kétamine, il est mentionné que le psychiatre responsable de ce traitement doit assurer une coordination étroite avec le psychiatre traitant pour la mise en application d'un plan de suivi sécuritaire, y compris l'évaluation et l'encadrement approprié du risque suicidaire de la personne. L'arrêt du traitement à la kétamine demeure une décision clinique et devrait être basé sur l'histoire clinique de la personne, sa réponse à la kétamine, la dose optimale et la fréquence d'administration.

PRINCIPAUX CONSTATS

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Les constats et enjeux suivants au regard de l'accès, de l'offre de service et de la capacité organisationnelle ont été soulevés.

Accès, condition pour une prestation de soin optimale et sécuritaire et mesures d'encadrement

- La kétamine, un traitement de 2^e intention ou plus pour certains cas de DRT, est administrée au Québec principalement dans des CIUSSS, les CISSS ainsi que des hôpitaux et établissements non fusionnés.
- La mise en place de ce service dépend de la disponibilité des ressources et compétences requises, de la conformité des pratiques selon la LGSSSS, des politiques et des normes cliniques en place dans les établissements, des priorités institutionnelles, en conformité ou non, avec les priorités sociales, de la disponibilité de ressources matérielles et enfin de la disponibilité de professionnels spécialisés en santé mentale pour le suivi et l'optimisation de la thérapie antidépressive, y compris le soutien psychothérapeutique.
- La pénurie de main-d'œuvre en psychiatrie complique l'organisation de ces services, mais des solutions, comme l'apport des IPS-SM et l'apprentissage virtuel, peuvent aider.
- La prescription hors indication, comme pour la kétamine parentérale en cas de DRT, nécessite des mécanismes d'encadrement pour assurer l'usage optimal et la sécurité des usagers.
- Les réactions indésirables graves font partie des déclarations obligatoires des pharmacies d'établissements selon la Loi de Vanessa, mais l'indication n'est généralement pas une information documentée. Les services pharmaceutiques jouent un rôle important à toutes les étapes.
- Actuellement, il n'existe pas de balises provinciales encadrant l'usage de la kétamine parentérale pour traiter la DRT, bien que des guides

recommandent des politiques claires et des protocoles d'administration adaptés aux contextes locaux.

Capacité organisationnelle en termes de ressources humaines et matérielles

- Les perfusions de kétamine sont préparées dans des conditions aseptiques par la pharmacie d'établissement et cela nécessite du personnel technique en plus du pharmacien.
- L'administration de la kétamine parentérale en cas de DRT nécessite un milieu clinique spécialisé et sécuritaire, avec un plateau technique adapté et une équipe interprofessionnelle formée, idéalement composée d'un ou de plusieurs psychiatres, d'un pharmacien, d'une ou plusieurs infirmières – formés en santé physique et psychiatrique – et d'un professionnel habilité à offrir des interventions psychosociales.
- Un environnement confortable et calme est essentiel pour optimiser l'expérience des personnes traitées. La préparation de celles-ci à leur expérience est très importante afin de limiter les symptômes dissociatifs.
- Le plateau technique requis pour administrer la kétamine est plus simple que celui des interventions de neuromodulation et il requiert peu de ressources matérielles. Cependant, l'administration de kétamine nécessite un temps de surveillance infirmier plus long que les interventions de neuromodulation. Selon les consultations effectuées, au Québec, le psychiatre est toujours physiquement proche dans l'établissement pour intervenir en cas de complications aiguës, ou si la personne ressent des effets dissociatifs ou psychotomimétiques importants, ce qui est recommandé par plusieurs guides de pratique clinique consultés.
- Le traitement IV dure environ 3 heures, tandis que le traitement IM dure jusqu'à 2 heures. La capacité de traitement dépend des ressources disponibles, et les listes d'attente sont fréquentes.
- La demande pour la kétamine pourrait augmenter, ce qui nécessite des balises cliniques d'admissibilité strictes et équitables.
- L'augmentation de l'accès en région permettrait de réduire les déplacements pour les traitements, diminuant ainsi les émissions de GES et les coûts.
- Un soutien psychothérapeutique pendant et après la thérapie est crucial pour une rémission durable, mais l'accès à la psychothérapie reste problématique au Québec. La téléintervention pourrait être une solution, surtout en région.

4.6 Obstacles et facilitateurs de l'administration de kétamine en milieu clinique

La majorité des psychiatres consultés disent ne pas avoir rencontré de difficultés pour obtenir l'approbation d'administrer de la kétamine en contexte de DRT de la part de leur établissement de santé, grâce à son usage antérieur en recherche clinique ou en clinique de la douleur. Toutefois, l'absence de protocole, la stigmatisation liée à son usage comme drogue de rue et le manque de ressources financières ou humaines ont compliqué les discussions dans certains établissements. La lourdeur administrative associée à l'approbation des protocoles ou des OIS est un frein important à son usage dans des établissements regroupant plusieurs installations, selon des perspectives recueillies. Sur le plan institutionnel, les principaux obstacles mentionnés sont le soutien variable de la direction ou des décideurs, l'absence de protocoles ou d'ordonnance individuelle standardisée ou la lourdeur administrative associée au regroupement d'établissements (CISSS vs hôpital). D'autres obstacles associés aux unités de soins ou aux départements ont été rapportés, notamment en raison du manque d'espace ou de salle disponibles pour l'administration de la kétamine.

La formation du personnel est aussi un enjeu important compte tenu du roulement de personnel, aussi bien parmi le personnel infirmier que parmi les psychiatres. En effet, pour que la kétamine puisse être accessible en région, il est nécessaire que les psychiatres de garde ou les psychiatres dépanneurs soient formés.

Les cliniciens consultés ont aussi rapporté plusieurs éléments facilitateurs comme la disponibilité de données probantes en appui à cette intervention, la collaboration avec la pharmacie, la flexibilité de la DSI, l'engouement des cliniciens à mettre en place des programmes pour diversifier l'offre de traitements ou l'existence de services de neuromodulation avec un local ou une salle disponible. Le choix des premiers participants qui répondaient le plus possible aux critères de sélection observés dans la littérature a également été déterminant, car il a ensuite facilité la discussion avec les comités de pharmacologie composés de personnes qui ont de l'expérience avec la kétamine dans d'autres contextes cliniques.

Sur le plan réglementaire, le contrôle de l'accès à la kétamine par la pharmacie a également facilité son usage en contexte de traitement de la DRT. En général, les parties prenantes consultées mentionnent qu'il n'y a pas de problème avec les comités de pharmacologie grâce à la présence de données scientifiques, et du fait qu'il s'agit d'un traitement peu coûteux, même si celui-ci demande du temps de la part du personnel, notamment infirmier. Parmi les autres éléments facilitateurs cités, on trouve l'usage d'un protocole bien balisé avec, notamment, des indications et contre-indications claires avant de présenter le projet au CMDP, la présence d'OIS, la présence d'une équipe spécialisée avec du personnel formé, la collaboration entre les centres qui administrent de la kétamine via un partage des connaissances et l'offre de formation facultative par les pairs (y compris des stages de perfectionnement dans une unité qui offre déjà un service de kétamine) ou encore la présence de cliniques de la douleur qui administrent déjà de la kétamine. Bien que des protocoles et ordonnances standardisés facilitent la démarche et

assurent une certaine homogénéité de la pratique, il est souligné que ces outils devront laisser suffisamment de latitude aux milieux afin qu'ils soient applicables dans différents contextes, selon les ressources en place, tout en garantissant la sécurité des soins. Par ailleurs, les parties prenantes sont sensibilisées aux risques associés à l'absence de traitement des personnes qui souffrent de la DRT, car elles sont à risque accru de décès par suicide.

Selon des parties prenantes consultées, la préparation des perfusions par la pharmacie de l'établissement ne semble pas causer d'enjeu majeur, bien que certains éléments soient à considérer. Selon les consultations menées, la préparation de la kétamine a une stabilité de 24 heures (préparation jusqu'à l'administration). Ce délai peut poser un défi logistique si les fioles sont transportées d'une installation à l'autre. Puisqu'il existe deux concentrations de kétamine (10 mg/mL et 50 mg/mL), les pharmaciens consultés ont mentionné que les recettes pour préparer les perfusions de kétamine utilisent la concentration de 50 mg/mL, ce qui limite le risque d'erreurs. D'autres parties prenantes ont mentionné que la concentration à 10 mg/ml est moins sujette à une erreur médicale lorsque l'infirmière prépare la perfusion, car les calculs sont plus faciles qu'avec la concentration de 50 mg/ml. Par contre, pour les centres qui utilisent des injections SC ou IM, la concentration plus élevée de kétamine 50 mg/mL permet de limiter le volume injecté et d'éviter que l'injection soit trop douloureuse ou encore la nécessité de faire plusieurs injections à des sites corporels différents (dans les cas de volumes trop élevés). D'un point de vue logistique, un arrimage est nécessaire entre l'évaluation de la personne, l'ordonnance écrite et transmise à la pharmacie hospitalière, la préparation, la livraison ou la cueillette du médicament (avec son statut de narcotique), l'administration de la médication et la destruction de doses inutilisées, le cas échéant. Enfin, les parties prenantes consultées soulignent que les délais de la part du département de psychiatrie et de la pharmacie doivent aussi être raisonnables.

PRINCIPAUX CONSTATS

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Les constats et enjeux suivants au regard des obstacles ont été soulevés :

- Plusieurs obstacles sont un frein à l'administration de la kétamine en milieu clinique, notamment :
 - la charge administrative associée à l'approbation individualisée de ce traitement d'exception par les comités de pharmacologie des établissements;
 - l'absence de protocoles standardisés;
 - un manque d'espace approprié;
 - une pénurie de personnel ou l'accès difficile à certaines ressources;
 - un besoin de formation pour le personnel infirmier et les psychiatres.

4.7 Autres enjeux à considérer

Comme la kétamine est également administrée en sédation procédurale, en soins palliatifs, en anesthésie et en soins critiques, la gestion des inventaires et d'une éventuelle pénurie pourrait nécessiter la priorisation des stocks en tenant compte des besoins pour les cas de DRT et du fait que d'autres options existent pour certaines utilisations autres de la kétamine. Des travaux seraient en cours à l'échelle provinciale avec des experts de différentes spécialités pour identifier les médicaments critiques et pour lesquels des stocks suffisants sont jugés essentiels pour ne pas causer de préjudice aux usagers⁵¹.

⁵¹ <https://www.lapresse.ca/actualites/sante/medicaments/penuries-en-serie/2024-01-06/des-solutions-a-venir.php>
(site Web consulté le 18 décembre 2024).

5 CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

Le trouble dépressif caractérisé peut avoir de multiples impacts sur la personne atteinte et ses proches, notamment sur le plan économique. En plus de conséquences directes, cette condition peut être associée à des coûts sociétaux et des coûts indirects relatifs à une détérioration du fonctionnement psychosocial, un besoin accru pour des prestations d'invalidité, de l'absentéisme au travail et un impact négatif sur la vie professionnelle des personnes [McIntyre *et al.*, 2023].

5.1 Données clinico-administratives

Avec le souci de contextualiser le recours à la kétamine par rapport à l'environnement québécois, une extraction des données clinico-administrative a été réalisée concernant les codes d'actes d'administration de kétamine et le recours à l'électroconvulsivothérapie. L'objectif était d'estimer l'évolution et la répartition de la pratique d'administration de kétamine par des psychiatres sur le territoire québécois. La méthodologie employée est décrite dans l'[annexe I](#), section Données clinico-administratives. Il est important de souligner que l'utilisation thérapeutique de la kétamine n'est pas spécifique à la DRT; les données extraites concernent tous les bénéficiaires distincts qui ont reçu de la kétamine d'un psychiatre. Une personne sans DRT pourrait avoir reçu de la kétamine pour traiter un trouble de stress post-traumatique, par exemple. Le [tableau 6](#) présente un portrait de l'administration de ce traitement, estimé à partir des codes d'actes médicaux facturés par des psychiatres et par région sociosanitaire pour l'administration de kétamine durant une période couvrant le 1^{er} avril 2014 au 31 mars 2024, soit 10 années financières. Cette répartition a été réalisée en fonction du lieu où le service a été offert, et ces données ont été croisées avec les données démographiques produites pour une population adulte par l'Institut de la statistique du Québec⁵² et par région administrative.

⁵² Données populationnelles consultées en septembre 2024 à l'adresse suivante : https://statistique.quebec.ca/fr/document/population-et-structure-par-age-et-sexe-regions-administratives/tableau/estimations-population-regions-administratives-selon-age-sexe-age-median-age-moyen#tri_tertr=01&tri_pop=5.

Tableau 6 Portrait de l'administration de kétamine présenté sous forme de bénéficiaires adultes distincts par région de 2014 à 2023 et par tranche de 100 000 adultes

Région	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
01 – Bas-Saint-Laurent	-	-	0,6	0,6	-	-	-	-	-	10,0
02 – Saguenay–Lac-Saint-Jean	-	2,2	3,1	6,2	5,7	1,3	-	-	0,4	1,3
03 – Capitale-Nationale	-	0,3	-	-	-	0,2	-	0,5	-	3,5
04 – Mauricie-et-Centre-du-Québec	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2
05 – Estrie	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06 – Montréal	0,1	0,3	0,1	-	0,1	0,1	0,1	-	0,5	3,0
07 – Outaouais	2,0	2,3	0,7	1,9	1,9	1,3	1,2	0,6	1,5	3,0
08 – Abitibi-Témiscamingue	-	0,8	3,4	5,9	3,4	0,8	-	1,7	0,8	-
09 – Côte-Nord	-	-	-	-	-	-	-	4,1	-	-
10 – Nord-du-Québec*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11 – Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12 – Chaudière-Appalaches	-	0,6	0,3	-	-	0,6	-	-	-	-
13 – Laval	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14 – Lanaudière	-	0,3	0,3	0,2	-	0,2	-	0,2	-	-
15 – Laurentides	-	0,2	0,2	0,8	-	-	0,6	-	-	-
16 – Montérégie	0,1	0,3	0,2	0,2	-	0,5	0,3	0,1	0,1	-
Québec	0,2	0,4	0,3	0,5	0,4	0,4	0,2	0,2	0,3	1,5

*inclut les données pour les régions 17 – Nunavik et 18 – Terres-cries-de-la-Baie-James

À l'exception de la période de pandémie de la COVID-19, on constate que l'administration de kétamine est en croissance. Durant une période de 10 ans, cela représente une croissance annuelle de plus de 30 %. En 2023, 6 régions (33 %) offraient le traitement par administration de kétamine.

Le [tableau 7](#) cible l'année financière 2023-2024 et compare l'administration de la kétamine et l'utilisation de l'électroconvulsivothérapie, une autre option thérapeutique utilisée pour traiter la DRT, selon les experts consultés. Comme pour la kétamine, le recours à l'ECT a été évalué à partir de codes d'actes exclusifs à la psychiatrie.

Tableau 7 Portrait de l'administration de kétamine et du recours à l'électroconvulsivothérapie présenté selon les bénéficiaires adultes distincts par région et normalisé par 100 000 adultes pour l'année financière 2023-2024

Région	Kétamine	ECT
01 – Bas-Saint-Laurent	10,0	25,4
02 – Saguenay-Lac-Saint-Jean	1,3	14,6
03 – Capitale-Nationale	3,5	14,7
04 – Mauricie-et-Centre-du-Québec	0,2	19,5
05 – Estrie	0,0	10,9
06 – Montréal	3,0	12,1
07 – Outaouais	3,0	14,0
08 – Abitibi-Témiscamingue	0,0	6,7
09 – Côte-Nord	0,0	4,1
10 – Nord-Du-Québec*	0,0	0,0
11 – Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine	0,0	6,4
12 – Chaudière-Appalaches	0,0	13,0
13 – Laval	0,0	5,8
14 – Lanaudière	0,0	0,0
15 – Laurentides	0,0	7,5
16 – Montérégie	0,0	8,1
Québec	1,5	10,9

*inclut les données pour les régions 17 – Nunavik et 18 – Terres-cries-de-la-Baie-James

Pour l'ensemble du Québec, durant l'année financière 2023-2024, environ une centaine de personnes auraient reçu une administration de kétamine dans un contexte de psychiatrie. Cela correspond à 1,5 et 10,9 personnes distinctes qui ont eu recours, respectivement, au traitement de kétamine et ECT, respectivement, par tranche de 100 000 adultes. Pour l'ECT, ce sont quatre régions sociosanitaires sur 18 (22 %) qui n'offrent pas ce service, soit le Nord-du-Québec, Lanaudière, Nunavik et Terres-cries-de-la-Baie-James. Cette disparité régionale de l'offre en soins et services en santé mentale s'appliquerait également pour la SMTr, une autre option de neuromodulation pouvant être offerte pour le traitement de la DRT et dont la pertinence clinique est en cours d'évaluation par l'INESSS. Plus spécifiquement pour la SMTr, entre 11 à 13 régions n'offrent pas cette option de traitement selon les données consultées de 2019 à 2023 (61 à 72%) (rapport en préparation).

5.2 Efficience de la kétamine en cas de dépression réfractaire aux traitements

Une étude américaine qui compare la kétamine administrée par voie intranasale (eskétamine) à la kétamine parentérale a été repérée [Brendle *et al.*, 2022]. Comme mentionné précédemment, ce produit a été évalué par l'INESSS en 2020 [INESSS, 2020] et n'est pas inscrit aux listes des médicaments couverts; conséquemment, cette étude

n'est pas transférable au contexte du Québec. De plus, une publication de l'AMC portant sur la kétamine pour deux indications (DRT et stress post-traumatique) n'a relevé aucune autre étude économique sur le sujet [CDA-AMC, 2024]. Le devis d'analyse économique idéal aurait été une comparaison des traitements habituellement administrés au Québec à une séquence bonifiée de l'administration de la kétamine pour le traitement de la DRT.

Aucune analyse de l'efficacité n'a été réalisée pour ce projet d'évaluation. À noter que la kétamine est déjà utilisée en contexte hospitalier, en anesthésie et en soins palliatifs. Le coût du produit seul, à l'exclusion de la main-d'œuvre, de la préparation par le département de pharmacie, des honoraires du médecin et du matériel nécessaire, a été évalué à environ 5 \$ par administration pour une personne de taille moyenne⁵³ selon la posologie habituellement utilisée (0,5 mg par kg, voir [section 3.2.2](#) État actuel des données scientifiques - Généralités) et le coût des produits extraits de la base de données d'IQVIA⁵⁴ *Canadian Drugstore and Hospital Purchases Audit* (CDH).

5.3 Analyse d'impact budgétaire

Lors des consultations avec des spécialistes en psychiatrie, il a été mentionné que l'administration de la kétamine parentérale pour le traitement de la DRT chez une population adulte s'ajoute à l'arsenal thérapeutique disponible. La substitution complète d'une autre option de traitement telle la SMTr ou l'ECT pouvant être utilisées pour traiter cette condition médicale a donc été exclue du scénario d'impact budgétaire. Selon les avis colligés, l'utilisation de la kétamine parentérale pourrait toutefois retarder celle d'autres options chez une clientèle prompte aux rechutes. Sur la base de cette information, une analyse d'impact budgétaire brute a été réalisée pour estimer les coûts et le nombre de personnes qui recevraient le traitement durant une période de trois ans, selon la perspective du MSSS. Pour réaliser cette analyse et estimer l'utilisation de la kétamine pour le traitement de la DRT, le nombre de personnes qui ont eu recours aux ECT a été ciblé pour évaluer le volume de personnes qui avaient des besoins de santé non comblés malgré les options pharmacologiques disponibles. Les principaux intrants et leurs sources sont présentés au [tableau 8](#). Les données clinico-administratives extraites ont alimenté les projections soutenant cette analyse, et l'avis des experts a permis de calibrer certains intrants.

⁵³ Le poids moyen d'un adulte au Québec est estimé à partir de microdonnées spécifiques au Québec de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ECSS) – Nutrition 2015.

⁵⁴ Extraction réalisée le 23 octobre 2024 à partir du portail d'IQVIA : <https://www.customerportal.iqvia.com/sites/portal>.

Tableau 8 Principaux intrants employés pour l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeur (valeurs alternatives)	Source
Population admissible au traitement		
Nombre d'utilisateurs qui ont reçu l'électroconvulsivothérapie (ECT)	980, 1 010 et 1 040	Données RAMQ 2014 à 2023 et un taux de croissance de 3,1 % calculé entre 2014 et 2019
Proportion de dépression parmi les traitements d'ECT	75 % (jusqu'à 90 %)	[Lemasson <i>et al.</i> , 2018] et avis d'experts
Utilisation projetée		
Proportion qui utiliserait la kétamine parentérale	17,5 % (10 à 25 %) des utilisateurs ayant reçu les traitements d'ECT à la suite d'une dépression	Avis d'experts
Coûts du traitement et autres facteurs déterminants		
Nombre d'administration	6 (4 à 8)	4 à 6 traitements aigus et 0 à 2 traitements de maintien [Lam <i>et al.</i> , 2024] et données RAMQ
Coût par usager (établissement)	979,23 \$ (570,38 \$ à 2 442,65 \$)	Rapports financiers des établissements de santé du Québec AS471 2023-2024 ⁵⁵ , sous-centre d'activités (SCA) 6332 services d'évaluation et de traitement de 2 ^e et 3 ^e ligne en santé mentale - 18+ et SCA6282 - Hôpital de jour en santé mentale - adultes
Coût pour l'ensemble des traitements (RAMQ, médecin spécialiste)	976,40 \$ (691,40 à 1 261,40 \$)	<i>Manuel des médecins spécialistes</i> de la RAMQ ⁵⁶ , codes : 08966, 08968, 08967 et 08969

Au total, cette intervention coûte près de 2 000 \$ par usager pour 6 administrations de kétamine parentérale. Cette somme inclut les coûts en établissement et les honoraires du psychiatre. Le [tableau 9](#) contient les résultats de l'analyse de l'impact budgétaire brut réalisée sur un horizon de 3 ans.

⁵⁵ Information tirée des rapports financiers annuels AS471, pages 650 et centre d'activités 6332 et 6282, ligne 31 pour l'année financière 2023-2024, disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003761/> (site Web consulté le 28 octobre 2024).

⁵⁶ <https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/syra/medecins-specialistes/150-facturation-specialistes/manuel-specialistes-remuneration-acte.html> (site Web consulté le 20 décembre 2024).

Tableau 9 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire brute

	An 1	An 2	An 3	Total
Impact brut				
Établissement	125 953 \$	129 809 \$	133 665 \$	389 427 \$
RAMQ (médecin spécialiste)	125 589 \$	129 434 \$	133 279 \$	388 302 \$
Total	251 542 \$	259 243 \$	266 944 \$	777 729 \$
Nombre de personnes	129	133	137	399
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur*			286 740 \$
	Scénario supérieur†			2 525 236 \$

* Le scénario inférieur est basé sur les bornes inférieures des valeurs alternatives du tableau des principales hypothèses correspondant à 74 à 78 usagers annuellement, 4 administrations de kétamine parentérale par usager et des coûts d'administration moins élevés (établissements).

† Le scénario supérieur est basé sur les bornes supérieures et sur une plus grande utilisation de cette intervention correspondant à 221 à 234 usagers annuellement, 8 administrations de kétamine parentérale par usager et des coûts d'administration plus élevés (établissements).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'administration de kétamine parentérale pour le traitement de la DRT coûterait 780 000 \$ sur 3 ans pour le traitement de 400 personnes environ. Annuellement, cela correspond à des coûts compris entre 250 000 \$ et 270 000 \$ pour le traitement de 130 à 140 personnes selon le scénario principal. Par rapport à la quantité annuelle de kétamine consommée en établissements obtenue à partir des achats compilés dans la base de données d'IQVIA CDH, cela représenterait environ 0,3 %. Par rapport à l'ensemble des dépenses des établissements publics pour le programme-service santé mentale publiées dans les rapports financiers annuels pour l'année financière 2023-2024 (2 211 694 443 \$⁵⁷), cela représente moins de 0,01 %.

Dans d'autres scénarios, ces coûts pourraient diminuer à 287 000 \$ sur 3 ans correspondant à une proportion moindre de kétamine dans le cadre du traitement de la DRT que celle projetée (- 30 % du nombre d'usagers par rapport à la pratique totale actuelle et l'utilisation d'un plateau technique moins coûteux) et, à l'inverse, s'étendre jusqu'à plus de 2,5 M\$ sur 3 ans advenant une augmentation de l'intérêt pour ce type d'intervention (+ 110 % du nombre d'usagers).

5.4 Limites des analyses économiques

L'absence d'analyse de l'efficacité n'informe pas sur la différence des coûts et des effets entre l'administration de kétamine et ses comparateurs pertinents actuellement utilisés au Québec pour le traitement d'une personne moyenne atteinte de la DRT.

⁵⁷ Information tirée des rapports financiers annuels AS471, page 700-05, ligne 35 pour l'année financière 2023-2024, disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003761/> (site Web consulté le 28 octobre 2024).

Comme mentionné précédemment, les analyses économiques sont construites à partir de données clinico-administratives qui comportent une part d'incertitude et de limites. Les données de la RAMQ servent principalement à la gestion de la rémunération des médecins et ne sont pas conçues spécifiquement pour alimenter des analyses économiques. Certains champs ne sont pas remplis systématiquement et limitent l'analyse de ces données. De plus, la base de données IQVIA CDH n'est pas exhaustive et repose sur des estimations de ventes des grossistes aux établissements.

Diverses techniques sont employées pour capturer l'ampleur de l'incertitude, notamment la consultation des parties prenantes du domaine de la santé mentale et l'analyse de sensibilité déterministe pour trouver les valeurs extrêmes (minimum et maximum) attendues.

L'analyse d'impact budgétaire brut ne tient pas compte de la capacité actuelle du réseau de la santé et de la disponibilité de la main-d'œuvre pour réaliser cette intervention, bien que le volume projeté soit significativement inférieur à celui de l'ECT actuellement réalisées. De plus, l'analyse d'impact budgétaire brut ne tient pas compte de l'ensemble des coûts des autres options thérapeutiques (options pharmacologiques et interventions de neuromodulation) ni d'une optimisation des plages disponibles pour les séances d'ECT. Les coûts de démarrage (formation, aménagement de locaux) et services pharmaceutiques des établissements sont également exclus. Les projections comportent une certaine incertitude, notamment en ce qui concerne les volumes projetés, puisque les dernières années consultées pour l'ECT font état de niveau d'activité inférieur aux années prépandémiques. En d'autres termes, les faibles volumes d'activités constatés durant la pandémie peuvent masquer une demande accrue, et il se peut que le taux de croissance passée sous-estime la demande future dans le scénario principal.

La non-disponibilité de certains services dans certaines régions pourrait avoir conditionné la pratique médicale. Les déplacements occasionnés pour obtenir ce type de service peuvent introduire un biais d'observation dans le portrait présentée à la [section 5.1](#). Le scénario supérieur tente d'estimer un potentiel bolus de cas à traiter et d'anticiper les effets d'une visibilité accrue pour ce type d'intervention.

Pour terminer, le devis d'analyse budgétaire brut exclut de possibles gains nets ailleurs dans le réseau de la santé et des services sociaux et pour la personne atteinte de la DRT. Malgré l'impossibilité de considérer que l'administration de kétamine permettrait d'éviter l'ECT, cette option thérapeutique supplémentaire a un profil d'utilisation des ressources avantageux (éviter un plateau technique plus coûteux) et nécessite moins de visites médicales : 6 à 12 séances d'ECT contre 4 à 8 administrations de kétamine selon les consultations réalisées.

5.5 Autres enjeux économiques et environnementaux

Sur le plan de la facturation à l'acte par les médecins spécialistes, il n'est pas possible de quantifier l'impact sur la rémunération des médecins spécialistes de l'administration de la kétamine destinée au traitement de la DRT. Lors des consultations, il a été mentionné que certains médecins spécialistes pouvaient employer le code d'acte le plus rémunérateur dans le cas d'une consultation médicale où une administration de kétamine a été faite. Par exemple, les codes d'acte de thérapie psychiatrique individuelle d'une durée minimale de 35 minutes ou supérieure à 80 minutes offrent une rémunération plus importante qu'un traitement subséquent à la kétamine (195 \$ ou 259 \$ contre 142,50 \$) selon le *Manuel des médecins spécialistes* de la RAMQ⁵⁸. En d'autres termes, le nombre total d'actes extrait pour l'administration de la kétamine est sous-estimé par rapport à la pratique réelle au Québec, puisqu'un code d'acte offrant un tarif horaire supérieur peut être employé. Pour cette raison, le nombre d'actes d'administration de kétamine extraits n'est pas représentatif de la réalité et n'a pas été employé tel quel; une approche pour découvrir le nombre distinct de bénéficiaires a été privilégiée, puisque jugée plus fiable.

Sur le plan des considérations environnementales, l'administration de kétamine est associée à un moindre nombre de visites médicales et moins de déplacements en absolu par rapport à d'autres interventions de neuromodulation. Ces déplacements peuvent constituer un obstacle supplémentaire au traitement et ils ont un coût; ils nécessitent du temps pour un proche aidant en plus de générer des gaz à effet de serre.

⁵⁸ <https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/syra/medecins-specialistes/150-facturation-specialistes/manuel-specialistes-remuneration-acte.html> (site Web consulté le 20 décembre 2024).

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Les constats et enjeux suivants au regard des considérations économiques ont été soulevés :

- Aucune étude économique n'a été repérée dans la littérature concernant la comparaison entre la kétamine parentérale et l'ECT, ou la SMTr, et aucune analyse de l'efficacité *de novo* n'a été effectuée.
- L'administration de kétamine est une pratique courante des opérations en établissements (anesthésie). Disponible en version générique, son coût est modeste (en DRT, environ 5 \$ par administration pour une personne moyenne de 76 kg) et le fabricant novateur n'a pas d'intérêt financier à faire des études.
- Son usage comme thérapie d'appoint de la dépression réfractaire aux traitements consomme moins de ressources que le recours à l'électroconvulsivothérapie, et sans se substituer à celle-ci.
- Des coûts bruts d'environ 780 000 \$ sont estimés sur le budget des établissements de santé et de la RAMQ sur une période de trois années pour l'administration de la kétamine parentérale pour le traitement de 400 personnes (130 à 140 annuellement) atteintes d'une dépression réfractaire aux traitements. Annuellement, cela représente de 250 000 \$ à 270 000 \$ équivalent à moins de 0,01 % des dépenses du programme-services santé mentale (2,2 G\$ en 2023-2024) et moins de 1 % de la kétamine consommée en établissement.
- L'analyse ne tient toutefois pas compte de la capacité actuelle du réseau de la santé, de la disponibilité de la main-d'œuvre pour réaliser cette intervention, des coûts des autres options thérapeutiques pris en concomitance, ni de l'optimisation des plages disponibles pour les séances d'ECT réalisées généralement en salle d'opération.

6 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Plusieurs enjeux éthiques ont été reconnus concernant l'utilisation de la kétamine parentérale pour traiter des cas de dépression réfractaire aux traitements. Ces préoccupations doivent être examinées et abordées pour garantir une utilisation responsable et sécuritaire de cette thérapie d'appoint.

Une situation de grande vulnérabilité avec des besoins de santé non comblés peut :

- nuire au consentement éclairé aux soins, car les personnes peuvent ne pas être pleinement informées ou bien comprendre les risques et les bénéfices potentiels de la kétamine;
- amener des attentes importantes par rapport aux bénéfices escomptés, ce qui peut conduire à des déceptions si les résultats ne sont pas à la hauteur des espérances;
- entraîner une précarité financière, qui rend difficile l'accès à certains soins et services, ce qui constitue une forme de discrimination financière.

Les incertitudes associées à l'usage de la kétamine dans le traitement de la dépression réfractaire aux traitements incluent :

- les bienfaits à moyen et long terme pour la personne, qui ne sont pas encore entièrement connus et nécessitent davantage de recherche;
- l'innocuité à moyen et long terme pour la personne, car les effets secondaires potentiels durant une période prolongée ne sont pas encore bien compris;
- le risque de mésusage durant le traitement aigu, le traitement de maintien ou après la cessation, ce qui peut poser des problèmes de dépendance ou d'abus.

La disponibilité variable des services associés à la kétamine pour traiter la DRT entraîne :

- une iniquité d'accès aux soins et services, alors que les besoins sont présents partout dans la province;
- une pression sur les proches, notamment pour les déplacements requis afin de recevoir des soins spécialisés non disponibles à proximité;
- l'accès limité aux services de soutien psychosocial et psychothérapeutique, ce qui constitue un frein au succès potentiel du traitement, notamment chez les personnes qui n'ont pas les moyens de s'offrir des services dans le secteur privé.

FORCES ET LIMITES

Afin de déterminer la pertinence clinique du recours à la kétamine parentérale chez certaines personnes atteintes de la DRT et d'élaborer des recommandations pour encadrer l'usage de cette thérapie pharmacologique en contexte québécois, une approche intégrée basée sur l'appréciation des données scientifiques issues d'une recherche systématique de la littérature, d'un processus de vigie informationnelle jusqu'à la fin des travaux et de la perspective des parties prenantes a été privilégiée. La consultation des membres du comité consultatif, formé de psychiatres, de pharmaciens, d'un infirmier et d'un toxicologue, mais aussi des membres du comité de suivi composé, notamment, de représentant des différents ordres et associations professionnels concernés, de représentants d'associations de soutien aux personnes, de la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament du MSSS et du directeur national des services en santé mentale et en psychiatrie légale au MSSS ainsi que des informateurs clés a permis de dégager les enjeux populationnels, cliniques, organisationnels, socioculturels et économiques associés à ce traitement dans le contexte québécois. De plus, une analyse d'impact budgétaire brut de l'administration de la kétamine parentérale pour traiter la DRT chez l'adulte a été réalisée. Enfin, la validation externe de la pertinence du contenu et de la qualité scientifique globale du présent avis a été effectuée par trois lecteurs externes, soit deux psychiatres et une pharmacienne.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, des limites doivent toutefois être soulignées. L'appréciation des données scientifiques des études primaires repose sur des études de type ECRA, mais la majorité des études étaient de phase II portant sur un faible nombre de participants et avec une durée de suivi limitée. Ainsi, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la kétamine à long terme. Malheureusement, les chances qu'une étude de phase III sur l'usage de la kétamine en cas de DRT soit réalisée sont faibles, considérant que la kétamine est disponible en version générique et que le fabricant novateur n'a pas d'intérêt financier à faire des études compte tenu de la faible ampleur du marché potentiel de la population cible. Par ailleurs, certaines études évaluent la rémission après 24 heures en se basant sur des critères de score prédéfinis sur une échelle validée, mais sans considérer un éventuel rétablissement fonctionnel qui devrait accompagner une rémission. D'ailleurs, aucune étude ne considère le rétablissement fonctionnel des personnes comme paramètre d'intérêt clinique (détails des études en cours à l'[annexe III](#)). La validité externe est un autre frein à l'interprétation des données disponibles, notamment parce que la grande majorité des personnes potentiellement admissibles à la participation aux ECRA est exclue des études en raison de comorbidités psychiatriques, alors qu'en contexte réel les personnes atteintes d'une DRT ont majoritairement des comorbidités psychiatriques qui sont une des causes de la résistance aux traitements pharmacologiques. Par ailleurs, bien que les psychiatres consultés n'administrent la kétamine qu'en phase aigüe de traitement, le niveau de preuve associé à l'usage de la kétamine dans cette phase est plus faible, comparativement à l'usage en dose unique, et

les données disponibles ne permettent pas de se prononcer quant au meilleur moment d'administration de la kétamine par rapport au degré de résistance au traitement. Considérant le stade précoce de l'évolution des connaissances associées à l'usage de la kétamine en contexte de DRT, il est possible que les pratiques changent en fonction des données à venir dans la littérature. Avec l'évolution des connaissances au cours des prochaines années, notamment grâce aux études en situation de vie réelle qui pourraient éventuellement être faites, les conclusions actuelles sur l'utilisation de la kétamine pour traiter la DRT pourraient changer. Ainsi, les données issues de ces études pourraient amener à renforcer ou à réviser les recommandations actuelles, afin que les pratiques cliniques restent alignées sur dernières avancées scientifiques. Enfin, l'analyse d'impact budgétaire brut ne tient pas compte, notamment, de la capacité actuelle du réseau de la santé ni de la disponibilité de la main-d'œuvre pour réaliser cette intervention, bien que le volume projeté soit significativement inférieur à celui servant à l'ECT actuellement réalisées. Les projections comportent une certaine incertitude, notamment en ce qui a trait aux volumes projetés, puisque les dernières années consultées à propos de l'ECT font état d'un niveau d'activité inférieur à celui des années pré-pandémiques. En d'autres termes, les faibles volumes d'activités constatés durant la pandémie peuvent masquer une demande accrue, et il se peut que le taux de croissance passée sous-estime la demande future du scénario principal.

Par ailleurs, même si l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension essentielle à la démarche d'évaluation, elle comprend toujours une part de biais et de risque associés, et elle demeure incomplète à plusieurs égards. La grande majorité des psychiatres consultés utilisent déjà la kétamine et ont une perception positive par rapport à ce traitement. Ainsi, la perspective des psychiatres qui n'administrent pas la kétamine en cas de DRT a été peu captée, de même que celle de gestionnaires et décideurs (p. ex. DSI, CMDP). De plus, en raison de la nature et de la portée des travaux qui concernent principalement les psychiatres et professionnels de la santé mentale pratiquant dans des hôpitaux universitaires ou des établissements psychiatriques, la perspective des usagers n'a été recueillie que par le biais de représentants d'associations et par la littérature. Enfin, les quelques études repérées comptaient un faible nombre de participants, et aucune n'a été effectuée dans le contexte actuel des soins du Québec.

DÉLIBÉRATION DU COMITÉ DÉLIBÉRATIF

À l'issue du processus d'évaluation et de consultation réalisé, une série de constats et des propositions de recommandations ont été formulés en considérant les différentes dimensions de l'énoncé de principes de l'INESSS ainsi que les incertitudes et limites associées aux données disponibles. Dans un premier temps, ces constats et propositions de recommandation ont été discutés avec les membres du comité consultatif, puis elles ont été présentées aux membres du comité délibératif mixte formé de membres du Comité délibératif permanent (CDP) – Modes d'intervention en santé du CDP - Services sociaux et santé mentale et du CDP - Remboursement et accès.

Les membres de ce comité ont eu pour responsabilités :

- de délibérer sur les constats et limites présentés par l'équipe de projet à partir de la grille délibérative multidimensionnelle (disponible à l'[annexe II](#)), et
- de contribuer à la formulation d'orientations et de recommandations sur les pratiques cliniques et organisationnelles à favoriser pour assurer un usage optimal et sécuritaire de la kétamine parentérale en contexte de dépression réfractaire aux traitements.

Au terme des échanges et de la délibération, les membres du comité délibératif ont formulé les orientations générales visant à encadrer les différentes recommandations. La pertinence clinique de cette modalité thérapeutique a été reconnue par les membres du comité, bien que certaines réserves aient été émises, notamment en lien avec la force de la preuve et l'absence de données sur l'efficacité et l'innocuité de ce traitement à moyen et long terme.

Les arguments en faveur de la pertinence de cette modalité thérapeutique étaient :

- que la population visée est très vulnérable et se trouve très souvent à court d'options de traitement. La kétamine constitue ainsi une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique pour traiter la dépression réfractaire. Même si la kétamine n'est pas un substitut aux séances d'ECT, ces dernières viennent encore avec de la stigmatisation, requièrent un plateau technique plus important ou ne sont pas nécessairement accessibles partout;
- que les preuves scientifiques, parfois faibles, s'apparentent à la qualité des preuves qui sont souvent disponibles pour traiter les maladies orphelines ou en oncologie. En effet, certains membres du comité estiment satisfaisant le fait de voir des études de type ECRA, parfois avec plus de 100 participants, chez une clientèle extrêmement vulnérable pour qui peu d'options existent;
- que l'objectif pour cette population aux prises avec une dépression réfractaire aux traitements usuels n'est pas de viser une rémission, mais plutôt une diminution des symptômes et, ultimement, un rétablissement fonctionnel. Les données disponibles sont rassurantes quant à la valeur thérapeutique de la kétamine concernant la diminution des symptômes;

- qu'il n'y a pas, selon la revue de littérature effectuée de même que la consultation de cliniciens qui utilisent la kétamine, de signal d'alarme soulevé relativement à l'innocuité à court terme;
- que le coût estimé du traitement est relativement faible.

Certaines préoccupations, limites et considérations particulières ont été évoquées, notamment :

- que le comité consultatif, auquel siégeaient plusieurs cliniciens faisant usage de ce produit, semblait avoir un penchant assez fort en faveur de la kétamine;
- que les études disponibles sont des études de phase II, portant majoritairement sur un faible nombre de participants;
- que les études rapportent des résultats surtout à court terme (jusqu'à 28 jours, mais très souvent à 24 heures);
- que les paramètres d'intérêt évalués, et surtout le temps écoulé avant qu'ils soient évalués, ne permettent pas de vraiment déterminer si l'usage de la kétamine est cliniquement pertinent. Par exemple, l'amélioration des symptômes mesurés 24 heures après le traitement ne permet pas de savoir si le traitement a permis à la personne d'obtenir un rétablissement fonctionnel, ce paramètre n'étant pas évalué dans les études repérées;
- que l'absence d'un haut niveau de preuve de l'efficacité du traitement ainsi que l'absence de données à long terme rendent d'autant plus importante la prise en considération de la perspective des personnes afin d'être à l'écoute de leurs besoins et de leurs préférences;
- que le contraste potentiel est apparent entre un avis favorable à la kétamine (hors indication en cas de DRT), alors qu'en 2020 l'INESSS avait recommandé de ne pas inscrire l'eskétamine, un énantiomère de la kétamine, sur les listes des médicaments, puisque sa valeur thérapeutique n'avait pas été reconnue [INESSS, 2020];
- que les enjeux potentiels doivent être considérés au niveau de la formation en psychiatrie interventionnelle, qui comprend des interventions telles que l'ECT, la SMTr et la kétamine⁵⁹.

⁵⁹ <https://www.chuv.ch/fr/chuv-home/personnel-de-la-sante/medchuv-un-portail-pour-les-medecins/adresser-un-patient/detail/consultation/psychiatrie-interventionnelle-ect-et-rtms>

Les membres du Comité délibératif reconnaissent que la kétamine parentérale est déjà utilisée en DRT et que cette offre de services sera possiblement appelée à se développer, notamment en région. Ils se disent préoccupés par les risques de dérives si la pratique s'élargit et qu'elle n'est pas assez balisée, surtout vu l'état actuel des connaissances scientifiques et les incertitudes concernant les effets à moyen et long terme. À l'unanimité, les membres du comité délibératif proposent que les recommandations de l'INESSS incluent des critères cliniques minimaux d'admissibilité, ainsi que des contre-indications absolues, afin d'encadrer cette pratique. La nécessité de trouver un équilibre entre la sécurité et l'équité a par ailleurs été soulignée. En effet, bien qu'il soit indispensable, selon les membres du Comité délibératif, d'être en mesure de donner une prestation sécuritaire, il ne faut pas que l'encadrement devienne à ce point complexe qu'il rende l'accès à la kétamine quasi impossible dans les établissements. Lorsque le traitement est offert, il doit y avoir une réelle capacité à la fois clinique et organisationnelle de suivi à court, moyen et long terme.

Puisque les données probantes sont encore limitées, il est nécessaire, selon les membres du Comité délibératif, qu'une appréciation de la valeur clinique et de l'innocuité soit réalisée en continu sur la base de données de la vie réelle en contexte québécois.

RECOMMANDATIONS

RECOMMANDATION 1 – PERTINENCE CLINIQUE

À la lumière de l'appréciation globale de la valeur et des délibérations tenues avec le Comité délibératif, l'INESSS considère qu'un traitement aigu d'appoint à la kétamine parentérale **peut être pertinent** au sein d'un continuum de soins et de services interdisciplinaires en santé mentale, chez certains adultes souffrant d'une dépression réfractaire aux traitements optimisés (p. ex. des échecs à plusieurs essais pharmacologiques et à la psychothérapie si celle-ci a pu être instaurée), pourvu que **la prise de décision repose sur les éléments suivants** :

- une **évaluation psychiatrique**, une **mesure de la sévérité** de la dépression à l'aide d'une échelle validée et un **diagnostic différentiel précis** de la dépression réfractaire aux traitements;
- la prise en **considération des contre-indications absolues⁶⁰ et des populations, conditions ou situations pour lesquelles le principe de prudence s'applique** en raison d'un enjeu d'innocuité (p. ex. grossesse, allaitement) ou de limites de l'état actuel des connaissances scientifiques. En cas de doute, une discussion avec un spécialiste ou un collègue expérimenté est requise avant de prescrire ce traitement.
- une **appréciation des risques et des bénéfices** de la kétamine en mettant en balance :
 - le tableau clinique de la personne, son histoire de santé et pharmacothérapeutique,
 - le pronostic du trouble dépressif caractérisé difficile à traiter et ses conséquences sur la personne et ses proches,
 - les risques et les incertitudes associés à ce traitement.
- l'obtention d'un consentement libre et éclairé de la part de la personne à la suite d'une discussion lui exposant les avantages et les inconvénients des différentes options qui s'offrent à elle et en tenant compte de ses valeurs et de ses préférences au regard de celles-ci. Lors de cette discussion, il est important de :
 - cultiver un optimisme prudent et réaliste, puis d'exposer les bénéfices anticipés, les limites associées à ce traitement et l'incertitude quant aux bénéfices à moyen et long terme,

⁶⁰ Les contre-indications absolues à l'usage de la kétamine parentérale en contexte de dépression réfractaire aux traitements sont : antécédent de réaction allergique à la kétamine ou à l'eskétamine; situations où une augmentation de la pression artérielle pourrait représenter un risque important; symptômes psychotiques actifs; délirium actif ou récent.

RECOMMANDATION 1 – PERTINENCE CLINIQUE

- l'informer sur le peu de données disponibles quant aux complications et aux effets indésirables potentiels de l'usage à moyen et long terme de la kétamine en contexte de dépression réfractaire aux traitements.
- souligner l'importance, lorsque pertinent, d'optimiser ou de maintenir de façon concomitante le ou les traitements en place.

RECOMMANDATION 2 – CONDITIONS D'ENCADREMENT

Pour assurer un usage optimal et sécuritaire de la kétamine parentérale, lorsque ce traitement est jugé pertinent cliniquement, l'INESSS recommande la réunion des conditions d'encadrement suivantes sur le plan clinique :

Prescription et environnement dans lequel le traitement est administré

- **L'obtention préalable de l'approbation** du comité de pharmacologie de l'établissement pour chaque usager pour lequel une demande de traitement d'exception aura été présentée par un professionnel habilité à prescrire la kétamine, et ce, dans le respect de la [LGSSSS](#) et de la [circulaire G26](#);
- L'utilisation d'un **protocole médical** et d'une **ordonnance individuelle standardisée** balisant les conditions cliniques pour l'admissibilité, les contre-indications absolues et les précautions (recommandation 1), les examens à réaliser avant l'administration, les modalités d'usage de la kétamine parentérale (voie, posologie, fréquence, durée), les paramètres à suivre et les directives nécessaires pour être en mesure de gérer des complications aiguës potentielles;
- La priorisation de la voie intraveineuse, surtout lors de la première administration, pour permettre l'arrêt en cours de traitement en présence d'effets indésirables trop importants⁶¹;
- L'administration dans un milieu clinique dans lequel les dispositions suivantes sont disponibles :
 - des professionnels de la santé possédant une expertise leur permettant d'administrer le traitement de façon sécuritaire et de gérer d'éventuelles complications aiguës;
 - un plateau technique adapté permettant l'administration parentérale de la kétamine;
 - un local confortable où l'ambiance est agréable pour permettre d'optimiser l'expérience de traitement.

⁶¹ Dans des situations particulières, le recours aux voies IM et SC peut être possible, même si les niveaux de preuve scientifique qui leur sont associés sont plus faibles.

RECOMMANDATION 2 – CONDITIONS D'ENCADREMENT

Administration de la kétamine parentérale

- En amont,
 - l'obtention du consentement libre et éclairé, l'évaluation du niveau d'anxiété de la personne, la discussion des attentes thérapeutiques puis la préparation à l'acceptation de l'expérience et au « lâcher prise » ;
 - planification de la réponse aux complications aiguës potentielles (p. ex. par un protocole spécial ou une liste de vérification).
- Lors de l'administration, réalisée par des professionnels de la santé qualifiés,
 - surveillance rapprochée du confort et des signes vitaux de l'utilisateur selon le protocole médical établi;
 - disponibilité en tout temps d'un psychiatre, ou d'un autre médecin ou professionnel habilité à prendre en charge les complications psychiatriques;
- Après l'administration et au terme de la période de surveillance préétablie,
 - appréciation de l'état de la personne par un professionnel habilité de l'équipe spécialisée,
 - rappel des conseils de sécurité qu'il est important de respecter en post-traitement (p. ex. ne pas conduire).

Plan de traitement et accompagnement post-traitement à la kétamine

- Durant la thérapie à la kétamine, maintien en parallèle d'une prise en charge clinique par le psychiatre traitant, ou l'équipe traitante détenant une expertise en santé mentale, afin de poursuivre l'optimisation du traitement.
- Régulièrement pendant la thérapie à la kétamine,
 - réévaluer les objectifs thérapeutiques visés et la réponse au traitement, mesurée à l'aide d'une échelle validée,
 - documenter la survenue d'effets indésirables significatifs,
 - évaluer, selon un processus permettant une prise de décision éclairée, la pertinence de poursuivre ou d'ajuster la thérapie.
- Lorsque la décision est prise de cesser les traitements de kétamine, le psychiatre responsable de ce traitement doit assurer une coordination étroite avec le psychiatre traitant (ou l'équipe traitante détenant une expertise en santé mentale) pour la mise en place d'un plan de suivi individualisé sécuritaire.

Afin d'encadrer et de soutenir une pratique harmonisée et sécuritaire à l'échelle provinciale, tout en rappelant que l'usage de la kétamine en contexte de DRT demeure un traitement d'exception, l'INESSS formule les recommandations complémentaires suivantes :

RECOMMANDATION 3 - GOUVERNANCE

Sur le plan de la gouvernance,

afin de favoriser un accès équitable, en tenant compte des enjeux d'accès à d'autres interventions dans certaines régions (p. ex. neuromodulation), l'INESSS recommande au MSSS, en collaboration avec Santé Québec et les regroupements en psychiatrie, de

- mettre en place des modalités pour permettre l'administration de la kétamine parentérale à certaines personnes souffrant de dépression réfractaire aux traitements usuels, selon les balises cliniques suggérées à la recommandation 1, pourvu que les conditions d'encadrement favorables à une pratique optimale et sécuritaire soient réunies;
- s'assurer que des outils cliniques⁶² sont développés et accessibles à l'échelle provinciale pour harmoniser et encadrer la pratique, tels un **protocole médical** et un **modèle d'ordonnance individuel standardisé** ainsi qu'un outil de prise de décision partagée;
- favoriser, grâce à des moyens technologiques et la collaboration des acteurs clés et instances en santé mentale, la mise en œuvre de modalités d'évaluation de la pratique, dans une perspective d'amélioration continue.

⁶² Tout en garantissant la sécurité des soins, ces outils devront être élaborés en tenant compte des différents contextes de soins où les ressources disponibles et la capacité organisationnelle peuvent varier.

RECOMMANDATION 4 – OFFRE DE SERVICE

Sur le plan organisationnel et de l'offre de service,

L'INESSS recommande aux milieux cliniques, et plus spécifiquement aux départements de psychiatrie et de pharmacie auxquels le comité de pharmacologie aura accordé des autorisations individualisées d'utiliser la kétamine parentérale comme traitement d'exception de la dépression réfractaire aux traitements, de

- valoriser le travail en interdisciplinarité, et idéalement mettre en place une équipe spécialisée pour le triage des cas, la priorisation, les demandes de traitement d'exception et l'administration de la kétamine;
- mettre en place des mesures permettant d'augmenter l'accès à un appui psychothérapeutique ou à d'autres interventions psychosociales, par exemple des interventions de soutien;
- favoriser le partage de l'expérience, la formation entre les pairs et la collaboration entre les services de psychiatrie, de même que les cliniques de la douleur, qui offrent la kétamine.

RECOMMANDATIONS 5 à 7 – REHAUSSEMENT DES CONNAISSANCES

Sur le plan de l'avancement des connaissances et du suivi longitudinal de l'innocuité de la thérapie à la kétamine,

L'INESSS recommande que les effets indésirables graves survenus lors de l'administration de la kétamine soient documentés dans le registre de pharmacovigilance des pharmacies d'établissements. Ces rapports devraient inclure la raison justifiant le recours à la kétamine en psychiatrie ainsi que la dose et le profil clinique des personnes chez qui ces effets sont survenus.

Sur le plan des connaissances générales sur la kétamine et la dépression réfractaire aux traitements optimisés,

L'INESSS recommande que les ordres, fédérations et associations professionnels dont les membres seraient amenés à diagnostiquer une telle condition, à prescrire la kétamine ou à l'administrer dans ce contexte,

- diffusent les recommandations de l'INESSS;
- appuient le développement et le maintien des connaissances par le biais, notamment, d'une formation offerte par des experts dans le domaine et tenant compte des limites des connaissances actuelles, des modalités d'administration de la kétamine et des enjeux, ainsi que des pratiques à mettre en place pour assurer une prestation de soins optimale et sécuritaire;
- encouragent l'approche clinique basée sur la mesure objective en santé mentale (à l'aide d'une échelle validée);

RECOMMANDATIONS 5 à 7 – REHAUSSEMENT DES CONNAISSANCES

- valorisent l'approche de [prise de décision partagée](#) selon les bonnes pratiques, les preuves scientifiques et en conformité avec le code de déontologie;
- rappellent l'importance d'assurer une prise en charge précoce et soutenue de tout trouble dépressif caractérisé combinant la pharmacothérapie et des approches non pharmacologiques, tel le soutien psychothérapeutique;
- sensibilisent leurs membres aux potentiels enjeux de mésusage de la kétamine chez les personnes aux prises avec une dépression réfractaire dont ils assurent le suivi et à l'importance de la poursuite de la prise en charge après le recours à cette thérapie d'appoint.

Sur le plan de l'amélioration continue,

l'INESSS recommande que les milieux qui administrent de la kétamine pour certains cas de dépression réfractaire aux traitements colligent des données objectives sur l'efficacité et l'innocuité et analysent celles-ci dans une perspective d'amélioration des pratiques cliniques. Ces données en contexte réel de soins pourraient être combinées aux données issues de la littérature scientifique à venir afin de permettre une réévaluation des présents constats et balises d'encadrement.

CONCLUSION

Les présents travaux s'inscrivent dans les objectifs du plan d'action interministériel en santé mentale 2022-2026 - S'unir pour un mieux-être collectif [MSSS, 2022b], mais aussi dans le contexte de la création de l'agence Santé Québec et d'une réforme de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*⁶³ quant au mécanisme de demande et d'autorisation des médicaments en accès exceptionnel dans les établissements de santé.

Cet avis présente des recommandations et repères pour d'éventuelles orientations ministérielles quant à l'usage de la kétamine parentérale pour des personnes aux prises avec un trouble dépressif caractérisé réfractaire aux traitements traditionnels optimisés. Déjà instaurée depuis quelques années dans certains hôpitaux et établissements psychiatriques au Québec, la thérapie à la kétamine intraveineuse demeure un usage hors indication pour lequel une autorisation préalable par le comité de pharmacologie est requise. Les travaux actuels de l'INESSS ont apporté un éclairage scientifique sur l'efficacité et l'innocuité à court terme de ce traitement, ainsi que sur sa pertinence clinique pour certaines personnes aux prises avec une dépression qui est réfractaire aux traitements usuels optimisés. Ils ont aussi mis en lumière les limites de l'état actuel des connaissances scientifiques à moyen et long terme, l'hétérogénéité des pratiques et les précautions à prendre pour assurer une prestation de soins sécuritaires.

De par son caractère innovant, la pratique réflexive et la collecte de données objectives sur l'efficacité et l'innocuité de la kétamine demeurent essentielles pour contribuer à l'avancement des connaissances, bien que les moyens technologiques pour y parvenir soient encore à développer dans le réseau de la santé et des services sociaux. En favorisant la collaboration entre les différents acteurs en santé mentale, il serait possible de maximiser les retombées des avancées scientifiques au bénéfice des personnes touchées, de leurs proches, du système de santé et de la société. Les futures avancées scientifiques dans le domaine permettront de vérifier si la kétamine parentérale tient finalement sa promesse.

En conclusion, en ajoutant une nouvelle option à un arsenal thérapeutique restreint, la mise en œuvre des recommandations formulées dans cet avis pourrait contribuer à répondre aux besoins immédiats de certaines personnes en situation de grande vulnérabilité souffrant d'un trouble dépressif caractérisé réfractaire aux traitements usuels optimisés, en particulier dans les régions où l'accès aux traitements de neuromodulation est limité. En renforçant l'importance de la mesure objective et de la collecte de données en situation de vie réelle en contexte de DRT, les travaux posent également les bases pour des avancées futures dans le domaine de la santé mentale.

⁶³ Disponible à <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/lc/S-4.2> (site Web consulté le 13 décembre 2024).

MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour cet avis pourrait être évaluée dans quatre ans, soit en 2029, selon l'avancement des données scientifiques. Pour ce faire, une revue exploratoire des nouvelles études cliniques, des données en situation de vie réelle au Québec (si disponibles), des positions et recommandations issues de la littérature publiée depuis 2024 sera effectuée. Au besoin, les parties prenantes qui ont accompagné les travaux pourraient être consultées afin de vérifier si elles jugent nécessaire de faire une mise à jour de ce document.

RÉFÉRENCES

- Abuhelwa AY, Somogyi AA, Loo CK, Glue P, Barratt DT, Foster DJR. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Therapeutic and Adverse Effects of Ketamine in Patients With Treatment-Refractory Depression. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112(3):720-9.
- Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS: Eskétamine (Spravato - Janssen). 2020. Disponible à : https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0621%20Spravato%20-%20CDEC%20Final%20Recommandation%20December%2018%2C%202020_f%20posting.pdf.
- Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). Ketamine for Adults With Treatment-Resistant Depression or Posttraumatic Stress Disorder: A 2023 Update. 2024. Disponible à : <https://www.cadth.ca/fr/la-ketamine-dans-la-prise-en-charge-de-la-depression-resistante-au-traitement-ou-du-trouble-de-0> (consulté le 14 février 2024).
- Ahmed GK, Elserogy YM, Elfadl GMA, Ghada Abdelsalam K, Ali MA. Antidepressant and anti-suicidal effects of ketamine in treatment-resistant depression associated with psychiatric and personality comorbidities: A double-blind randomized trial. *J Affect Disord* 2023;325:127-34.
- American Association of Nurse Anesthesiology. Ketamine Therapy for Psychiatric Disorders and Chronic Pain Management - Practice Considerations. 2024. Avril 2024. Disponible à : <https://www.aana.com/practice/clinical-practice/clinical-practice-resources/ketamine-therapy/>.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition éd 2022.
- American Psychiatric Nurses Association (APNA). Ketamine Infusion Therapy Treatment Considerations [site Web]. Falls Church, VA : APNA; 2023. Disponible à : <https://www.apna.org/ketamine-infusion-therapy/> (consulté le 30 juillet 2024).
- Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, Murrough JW, Goes FS, Altinay M, *et al*. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *N Engl J Med* 2023;388(25):2315-25.
- Andrade C. Ketamine for Depression, 5: Potential Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions. *J Clin Psychiatry* 2017;78(7):e858-e61.
- Anon. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022;9(2):137-50.
- Assemblée nationale du Québec. Projet de loi no 15 (2023, chapitre 34) - Loi visant à rendre le système de santé et de services sociaux plus efficace. 2023. Disponible à : https://www.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/fileadmin/Fichiers_client/lois_et_reglements/LoisAnnuelles/fr/2023/2023C34F.PDF (consulté le 24 octobre 2024).

- Association canadienne pour la santé mentale. L'état de la santé mentale au Canada 2024. 2024. Disponible à : <https://cmha.ca/wp-content/uploads/2024/11/ACSM-Etat-de-la-sante-mentale-2024-rapport.pdf> (consulté le 27 novembre 2024).
- Association des médecins psychiatres du Québec (AMPQ). Communiqué de presse - Plan d'action interministériel en santé mentale 2022-2026: S'unir pour un mieux-être collectif. 2022:2.
- Association des médecins psychiatres du Québec (AMPQ). Projet de loi 15 - Loi visant à rendre le système de santé et de services plus efficace. Montréal, Qc : AMPQ; 2023. Disponible à : <https://ampq.org/wp-content/uploads/2023/07/memoire-v11pl15ampqmai2023.pdf> (consulté le 24 octobre 2024).
- Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES). PROJET DE LOI NO 67 - Loi modifiant le Code des professions pour la modernisation du système professionnel et visant l'élargissement de certaines pratiques professionnelles dans le domaine de la santé et des services sociaux. Montréal, Qc : APES; 2024. Disponible à : https://www.apesquebec.org/system/files/2024-09/20240919_APES_memoire_PL67_0.pdf (consulté le 24 octobre 2024).
- Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA, Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021;278:542-55.
- Bayes A, Dong V, Martin D, Alonzo A, Kabourakis M, Loo C. Ketamine treatment for depression: A model of care. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55(12):1134-43.
- Bessell E, Kim JS, Chiem L, McDonald A, Thompson D, Glozier N, *et al.* Effectiveness of Project ECHO Programs in Improving Clinician Knowledge and Confidence in Managing Complex Psychiatric Patients: a Waitlist-Controlled Study. *Acad Psychiatry* 2023;47(1):25-34.
- Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, *et al.* Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10131):1683-92.
- Bottemanne H, Baldacci A, Muller C, Boyreau A, Claret A. [Ketamine Augmented Psychotherapy (KAP) in mood disorder: User guide]. *Encephale* 2022;48(3):304-12.
- Brendle M, Robison R, Malone DC. Cost-effectiveness of esketamine nasal spray compared to intravenous ketamine for patients with treatment-resistant depression in the US utilizing clinical trial efficacy and real-world effectiveness estimates. *Journal of Affective Disorders* 2022;319:388-96.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, *et al.* Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *Cmaj* 2010a;182(10):E472-8.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, *et al.* Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *Cmaj* 2010b;182(10):1045-52.

- Bureau du coroner. POUR la protection de LA VIE humaine. 2022. Disponible à : https://bibliotheque.cecile-rouleau.gouv.qc.ca/documents/archives/pgq/S42C67_G622_2022.pdf.
- Caddy C, Amit BH, McCloud TL, Rendell JM, Furukawa TA, McShane R, *et al.* Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD011612.
- Caulfield KA, Fleischmann HH, Cox CE, Wolf JP, George MS, McTeague LM. Neuronavigation maximizes accuracy and precision in TMS positioning: Evidence from 11,230 distance, angle, and electric field modeling measurements. *Brain Stimul* 2022;15(5):1192-205.
- Chrenek C, Duong B, Khullar A, McRee C, Thomas R, Swainson J. Use of ketamine for treatment resistant depression: updated review of literature and practical applications to a community ketamine program in Edmonton, Alberta, Canada. *Front Psychiatr* 2023;14:1283733.
- Cohen SL, Bikson M, Badran BW, George MS. A visual and narrative timeline of US FDA milestones for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) devices. *Brain Stimul* 2022;15(1):73-5.
- Collectif pour l'accès à la psychothérapie. La couverture publique des services en santé et en services sociaux : pour l'équité d'accès à la psychothérapie - Mémoire présenté au Commissaire à la santé et au bien-être. 2016. Disponible à : https://www.csbe.gouv.qc.ca/fileadmin/www/2016/PanierServices_Memoires_Recus/CAP.pdf (consulté le 24 octobre 2024).
- College of Physicians and Surgeons of Alberta. Ketamine and Esketamine: Key Considerations. 2021. Disponible à : https://cpsa.ca/wp-content/uploads/2020/11/May-2021-Ketamine-Clinical-Toolkit_Final.pdf.
- College of Physicians and Surgeons of British Columbia. Intravenous Use of Ketamine for the Treatment of Mood Disorders. 2023. Disponible à : <https://www.cpsbc.ca/files/pdf/NHMSFAP-AS-Intravenous-Use-of-Ketamine-for-the-Treatment-of-Mood-Disorders.pdf> (consulté le 19 juillet 2024).
- College of Physicians and Surgeons of Saskatchewan. Updated Guidance for Ketamine/Esketamine as treatment for mental health and chronic pain diagnoses in community settings. 2022. Disponible à : <https://www.cps.sk.ca/iMIS/Documents/For%20Physicians/Your%20Practice/Guidance%20for%20the%20Profession/2022.11.17%20Ketamine%20Guidance.pdf>.
- Commonwealth of Pennsylvania. Guidelines for Safe Administration of Low-Dose Ketamine. 2020. 7 octobre 2020. Disponible à : <https://www.health.pa.gov/topics/Documents/Opioids/Ketamine%20Guidelines.pdf>.
- Coryell W. Manuel Merck - Troubles dépressifs [site Web]. 2023. Disponible à : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/troubles-d%C3%A9pressifs> (consulté le 11 septembre 2024).

- Coyle CM et Laws KR. The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2015;30(3):152-63.
- d'Andrea G, Mancusi G, Santovito MC, Marrangone C, Martino F, Santorelli M, *et al.* Investigating the Role of Maintenance TMS Protocols for Major Depression: Systematic Review and Future Perspectives for Personalized Interventions. *J Pers Med* 2023;13(4)
- Dean RL, Hurducas C, Hawton K, Spyridi S, Cowen PJ, Hollingsworth S, *et al.* Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021;(9)
- Demyttenaere K et Van Duppen Z. The Impact of (the Concept of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22(2):85-92.
- Desfossés C et Blier P. Les propriétés antidépressives de la kétamine: Une revue. *médecine/sciences* 2021;37:27-34.
- Dodd S, Bauer M, Carvalho AF, Eyre H, Fava M, Kasper S, *et al.* A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: What to do when the usual treatments don't work well enough? *World J Biol Psychiatry* 2021;22(7):483-94.
- Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Andries J, Ascani G, *et al.* Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy. *J Psychoactive Drugs* 2019;51(2):189-98.
- Downar J, Blumberger DM, Daskalakis ZJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation: an emerging treatment for medication-resistant depression. *CMAJ* 2016;188(16):1175-7.
- Enns MW, Reiss JP, Chan P. L'électroconvulsivothérapie. Énoncé de principes. 2010. Disponible à : https://www.cpa-apc.org/wp-content/uploads/ECT-CPA_position_paper_27-revision_1-web-FR.pdf (consulté le 31 mai 2024).
- Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, Hoepfner BB, Cusin C, *et al.* Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 2020;25(7):1592-603.
- Feduccia A, Agin-Liebes G, Price CM, Grinsell N, Paradise S, Rabin DM. The need for establishing best practices and gold standards in psychedelic medicine. *Journal of Affective Disorders* 2023;332:47-54.
- Filipic I, Simunovic Filipic I, Milovac Z, Susic S, Gajsak T, Ivezić E, *et al.* Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. *J Psychiatr Res* 2019;114:113-9.
- Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lancon C, Brittner M, *et al.* Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231(18):3663-76.

- Garel N, Drury J, Thibault Lévesque J, Goyette N, Lehmann A, Looper K, *et al.* The Montreal model: an integrative biomedical-psychedelic approach to ketamine for severe treatment-resistant depression. *Front Psychiatry* 2023;14:1268832.
- Gilder ME, Tun NW, Carter A, Tan F, Min AM, Eh H, *et al.* Outcomes for 298 breastfed neonates whose mothers received ketamine and diazepam for postpartum tubal ligation in a resource-limited setting. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021;21(1):121.
- Glue P, Neehoff S, Beaglehole B, Shadli S, McNaughton N, Hughes-Medlicott NJ. Ketamine for treatment-resistant major depressive disorder: Double-blind active-controlled crossover study. *J Psychopharmacol* 2024;38(2):162-7.
- Grade Working Group. GRADE - The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation [site Web]. 2024. Disponible à : <https://www.gradeworkinggroup.org/> (consulté le 17 décembre 2024).
- Grand View Research. U.S. Ketamine Clinics Market Size, Share, & Trends Analysis Report By Treatment (Depression, Anxiety, PTSD, Others), By Therapy (On-site Therapy, Online Therapy), And Segment Forecasts, 2024 - 2030 [site Web]. 2023. Disponible à : <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/us-ketamine-clinics-market-report> (consulté le 10 octobre 2024).
- Griffiths C, Walker K, Reid I, da Silva KM, O'Neill-Kerr A. A qualitative study of patients' experience of ketamine treatment for depression: The 'Ketamine and me' project. *Journal of Affective Disorders Reports* 2021;4:100079.
- Han Y, Chen J, Zou D, Zheng P, Li Q, Wang H, *et al.* Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2859-67.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Kétamine [site Web]. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2018. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16616_KETAMINE_RENAUDIN_QD_INS_Avis1_CT16616.pdf (consulté le 24 février 2025).
- Havlik JL, Wahid S, Teopiz KM, McIntyre RS, Krystal JH, Rhee TG. Recent Advances in the Treatment of Treatment-Resistant Depression: A Narrative Review of Literature Published from 2018 to 2023. *Curr Psychiatry Rep* 2024;26(4):176-213.
- Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79(4):300-12.
- Hijazi Y et Boulieu R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002;30(7):853-8.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45(2):201-6.

- Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Nombre total de jours d'hospitalisation en raison d'un problème de santé mentale ou d'utilisation de substances psychoactives [site Web]. 2024. Disponible à : <https://www.cihi.ca/fr/indicateurs/nombre-total-de-jours-dhospitalisation-en-raison-dun-probleme-de-sante-mentale-ou> (consulté le 10 octobre 2024).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Spravato MC. Trouble dépressif majeur. Avis transmis au ministre en octobre 2020. Québec, Qc : INESSS; Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2020/Spravato_2020_10.pdf (consulté le 22 janvier 2024).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Diminuer l'empreinte carbone des agents anesthésiques inhalés au bloc opératoire lors d'une anesthésie générale : stratégies et enjeux à considérer. Québec, Qc : INESSS; 2024. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/INESSS_Gaz_anesthésiques_Environnement_Avis.pdf (consulté le 22 octobre 2024).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les revues narratives : fondements scientifiques pour soutenir l'établissement de repères institutionnels. Québec, Qc : INSPQ; 2021a. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2780_revues_narratives_fondements_scientifiques_0.pdf (consulté le 2 mai 2024).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les revues narratives : fondements scientifiques pour soutenir l'établissement de repères institutionnels. Québec, Qc : INSPQ; 2021b. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2780_revues_narratives_fondements_scientifiques_0.pdf (consulté le 17 décembre 2024).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Profil d'utilisation de l'électroconvulsivothérapie chez l'adulte au Québec [site Web]. Québec, Qc : INSPQ; 2024a. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/2724-utilisation-electroconvulsivothérapie-adultes-quebec>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Troubles anxio-dépressifs [site Web]. Québec, Qc : INSPQ; 2024b. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/indicateur/sante-mentale-et-psychosociale/troubles-anxio-depressifs> (consulté le 10 octobre 2024).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Portrait 2024 des comportements suicidaires : malgré la stabilité, des préoccupations demeurent [site Web]. Québec, Qc : INSPQ; 2024c. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/nouvelles/portrait-2024-des-comportements-suicidaires-malgre-la-stabilite-des-preoccupations> (consulté le 18 octobre 2024).

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Ajustement des antidépresseurs pour le suivi d'un trouble dépressif caractérisé (majeur) ou d'un trouble anxieux. 2024. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Ordonnances_collectives/Trouble_depressif/INESSS-Protocole-medical-antidepresseurs.pdf (consulté le 11 septembre 2024).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Accès équitable aux services de psychothérapie au Québec. Rapport rédigé par Micheline Lapalme, Brigitte Moreault, Alvine Fansi et Cedric Jehanno. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/ServicesSociaux/INESSS_Acces-equitable-psychotherapie.pdf (consulté le 24 octobre 2024).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Soins virtuels en psychiatrie. État des connaissances rédigé par Julie Brunet. Québec, Qc : INESSS; 2023. 108 p. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/OrganisationsSoins/INESSS_Soins_virtuels_Psychiatrie_EC.pdf (consulté le 24 octobre 2024).
- Institut national de santé publique du Québec. Profil d'utilisation de l'électroconvulsivothérapie chez l'adulte au Québec : mise à jour 2020. 2021. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2724-utilisation-electroconvulsivothérapie-adulte-quebec.pdf> (consulté le 31 mai 2024).
- Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Swee MB, *et al.* Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2019;243:516-24.
- Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, *et al.* Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008;69(2):222-32.
- Johnston A, Kelly SE, Hsieh SC, Skidmore B, Wells GA. Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. *J Clin Epidemiol* 2019;108:64-76.
- Karrouri R, Hammani Z, Benjelloun R, Otheman Y. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World J Clin Cases* 2021;9(31):9350-67.
- Khalil M. Les utilisations de médicaments sur ordonnance non conformes à l'étiquette au Québec et au Canada : entre traitement d'avant-garde et sécurité du patient. 2016. Disponible à : <https://www.canlii.org/fr/doctrine/doc/2016CanLIIDocs4535#!fragment/BQCwhgziBcwMYgK4DsDWszlQewE4BUBTADwBdoByCgSgBpItTCIBFRQ3AT0otokLC4EbDtyp8BQkAGU8pAELcASgFEAMioBqAQQByAYRW1SYAEbRS2ONWpA> (consulté le 24 octobre 2024).

- Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, Zarate CA, Kane JM, Bauer M, Correll CU. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med* 2016;46(7):1459-72.
- Kryst J, Kawalec P, Mitoraj AM, Pilc A, Lason W, Brzostek T. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Rep* 2020;72(3):543-62.
- Laise E. Ketamine therapy is raising concerns about overdoses, addiction and predatory business practices [site Web]. 2024. Disponible à : <https://www.marketwatch.com/story/as-ketamine-therapy-booms-industry-insiders-worry-about-patient-safety-5ffd7b89> (consulté le 10 octobre 2024).
- Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2024:07067437241245384.
- Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Muller JP, Stingl JC. Pharmacogenetic and drug interaction aspects on ketamine safety in its use as antidepressant - implications for precision dosing in a global perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88(12):5149-65.
- Lapidos A, Lopez-Vives D, Sera CE, Ahearn E, Vest E, Senic I, *et al.* Patients' recovery and non-recovery narratives after intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders* 2023;323:534-9.
- Larocque A et Gosselin S. Toxicité chronique de la kétamine. Institut national de santé publique du Québec - Bulletin d'information toxicologique 2013. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/toxicologie-clinique/bit/bit_v29_n4_133-139.pdf (consulté le 29 mai 2024).
- Lascalles K, Marzano L, Brand F, Trueman H, McShane R, Hawton K. Effects of ketamine treatment on suicidal ideation: a qualitative study of patients' accounts following treatment for depression in a UK ketamine clinic. *BMJ Open* 2019;9(8):e029108.
- Lascalles K, Marzano L, Brand F, Trueman H, McShane R, Hawton K. Ketamine treatment for individuals with treatment-resistant depression: longitudinal qualitative interview study of patient experiences. *BJPsych Open* 2020;7(1):e9.
- Lavender E, Hirasawa-Fujita M, Domino EF. Ketamine's dose related multiple mechanisms of actions: Dissociative anesthetic to rapid antidepressant. *Behav Brain Res* 2020;390:112631.
- Lee EE, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37(2):178-84.

- LégisQuébec. chapitre C-26 - Code des professions. 2024. Disponible à : <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/pdf/lc/C-26.pdf> (consulté le 24 octobre 2024).
- Lemasson M, Haesebaert J, Rochette L, Pelletier E, Lesage A, Patry S. Electroconvulsive Therapy Practice in the Province of Quebec: Linked Health Administrative Data Study from 1996 to 2013. *Can J Psychiatry* 2018;63(7):465-73.
- Lerner AJ, Wassermann EM, Tamir DI. Seizures from transcranial magnetic stimulation 2012-2016: Results of a survey of active laboratories and clinics. *Clin Neurophysiol* 2019;130(8):1409-16.
- Li JH, Vicknasingam B, Cheung YW, Zhou W, Nurhidayat AW, Jarlais DC, Schottenfeld R. To use or not to use: an update on licit and illicit ketamine use. *Subst* 2011;2:11-20.
- Lijffijt M, Murphy N, Iqbal S, Green CE, Iqbal T, Chang LC, *et al.* Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial. *Neuropsychopharmacology* 2022;47(5):1088-95.
- Loo C, Glozier N, Barton D, Baune BT, Mills NT, Fitzgerald P, *et al.* Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 2023;223(6):533-41.
- Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(1):131-47.
- Lunny C, Ramasubbu C, Puil L, Liu T, Gerrish S, Salzwedel DM, *et al.* Over half of clinical practice guidelines use non-systematic methods to inform recommendations: A methods study. *PLoS One* 2021;16(4):e0250356.
- Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, Mayrand J, Lai H, Richard-Devantoy S, Beauchamp S. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 - January 2019. *J Affect Disord* 2020;277:831-41.
- Martin DM, Harvey AJ, Baune B, Berk M, Carter GL, Dong V, *et al.* Cognitive outcomes from the randomised, active-controlled Ketamine for Adult Depression Study (KADS). *Journal of Affective Disorders* 2024;352:163-70.
- Massé-Leblanc C, Desbeaumes Jodoin V, Nguyen DK, Fournier-Gosselin MP, Stip E, Lespérance P, Miron JP. Evaluating real-world effectiveness of accelerated transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a tertiary referral center based in Quebec, Canada. *Psychiatry Res* 2024;332:115685.
- McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P, Demyttenaere K, Falkai P, Gorwood P, *et al.* The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. *J Affect Disord* 2020;267:264-82.

- McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med* 2015;45(4):693-704.
- McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, *et al.* Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry* 2023;22(3):394-412.
- McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, Majeed A, Masand PS, Gill H, *et al.* The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;276:576-84.
- Médecins québécois pour le régime public (MQRP). Accès aux soins en santé mentale: Un portrait québécois alarmant 2022. Disponible à : <https://psychotherapeutesquebec.ca/wp-content/uploads/2022/06/Acce%CC%80s-aux-soins-en-sante%CC%81-mentale-Rapport-annuel-2022-MQRP-1.pdf> (consulté le 18 octobre 2024).
- Megli D. The ketamine economy: New mental health clinics are a 'Wild West' with few rules [site Web]. 2024. Disponible à : <https://www.npr.org/sections/health-shots/2024/01/30/1227630630/ketamine-infusion-clinic-mental-health-depression-anxiety-fda-off-label> (consulté le 10 octobre 2024).
- Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61(9):561-75.
- Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Électroconvulsivothérapie: Ce que vous devez savoir sur l'ECT. 2016. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-914-10WF.pdf> (consulté le 31 mai 2024).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Stratégie nationale de prévention du suicide 2022-2026 – Rallumer l'espoir. 2022a. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-247-01W.pdf> (consulté le 11 septembre 2024).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. S'unir pour un mieux-être collectif: Plan d'action interministériel en santé mentale 2022-2026. 2022b. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2021/21-914-14W.pdf> (consulté le 15 mai 2024).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Mécanisme d'accès en santé mentale au Québec: Cadre de référence à l'intention des établissements de Santé et de Services sociaux. 2022c. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-914-27W.pdf> (consulté le 15 mai 2024).

- Miron JP, Jodoin VD, Lesperance P, Blumberger DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: basic principles and future directions. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021;11:20451253211042696.
- Moeller SB, Gbyl K, Hjorthøj C, Andreasen M, Austin SF, Buchholtz PE, *et al.* Treatment of difficult-to-treat depression - clinical guideline for selected interventions. *Nord J Psychiatry* 2022;76(3):177-88.
- Murrough JW, Burdick KE, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Chang LC, *et al.* Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(5):1084-90.
- Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, *et al.* Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013;170(10):1134-42.
- Muscat S-A, Hartelius G, Crouch CR, Morin KW. An integrative approach to ketamine therapy may enhance multiple dimensions of efficacy: Improving therapeutic outcomes with treatment resistant depression. *Frontiers in Psychiatry* 2021;12
- National Health Service. Ketamine Protocol for treatment of severe resistant depression. 2023. 27 mai 2023. Disponible à : <https://www.tevv.nhs.uk/wp-content/uploads/2023/10/Ketamine-protocol.pdf>.
- Office for Health Improvement and Disparities. Adult substance misuse treatment statistics 2022 to 2023: report [site Web]. 2023. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/statistics/substance-misuse-treatment-for-adults-statistics-2022-to-2023/adult-substance-misuse-treatment-statistics-2022-to-2023-report> (consulté le 23 octobre 2024).
- OMS. Breastfeeding and maternal medication [site Web]. OMS; 2022. Disponible à : <https://www.who.int/publications/i/item/55732> (consulté le 24 février 2025).
- Organisation mondiale de la Santé. Plan d'action global pour la santé mentale 2013-2030. 2022. Disponible à : <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/361818/9789240056923-fre.pdf>.
- Organisation mondiale de la Santé. Trouble dépressif (dépression) [site Web]. 2023. Disponible à : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression> (consulté le 17 octobre 2024).
- Organisation mondiale de la Santé. Suicide [site Web]. 2024. Disponible à : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/suicide>.
- Ou SH, Wu LY, Chen HY, Huang CW, Hsu CY, Chen CL, *et al.* Risk of Renal Function Decline in Patients with Ketamine-Associated Uropathy. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(19)
- Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ, *et al.* Efficacy of Esketamine Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 2020;81(4)

- Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, *et al.* Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry* 2019;176(5):401-9.
- Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, *et al.* Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2014;31(4):335-43.
- Price RB, Spotts C, Panny B, Griffo A, Degutis M, Cruz N, *et al.* A Novel, Brief, Fully Automated Intervention to Extend the Antidepressant Effect of a Single Ketamine Infusion: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Psychiatry* 2022;179(12):959-68.
- Price RB, Wallace ML, Mathew SJ, Howland RH. One-Year Outcomes Following Intravenous Ketamine Plus Digital Training Among Patients with Treatment-Resistant Depression: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;326(5):e2312434.
- Programme de gestion thérapeutique des médicaments. La kétamine intraveineuse dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe et de la fibromyalgie. 2024. Disponible à : https://pgtm.qc.ca/wp-content/uploads/2024/10/20241008_pgtm_rapport-ketamine-crps-fibromyalgie.pdf (consulté le 23 octobre 2024).
- Rizvi SJ, Grima E, Tan M, Rotzinger S, Lin P, McIntyre RS, Kennedy SH. Treatment-resistant depression in primary care across Canada. *Can J Psychiatry* 2014;59(7):349-57.
- Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res* 2015;230(2):682-8.
- Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmoller J, *et al.* Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol* 2021;132(1):269-306.
- Savić Vujović K, Jotić A, Medić B, Srebro D, Vujović A, Žujović J, *et al.* Ketamine, an Old-New Drug: Uses and Abuses. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;17(1)
- Sepulveda Ramos C, Thornburg M, Long K, Sharma K, Roth J, Lacatusu D, *et al.* The Therapeutic Effects of Ketamine in Mental Health Disorders: A Narrative Review. *Cureus* 2022;14(3):e23647.
- Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, *et al.* A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* 2016;173(8):816-26.
- Statistiques Canada. Les troubles mentaux au Canada. 2022. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/fr/pub/11-627-m/11-627-m2023053-fra.pdf?st=f8xPisHA> (consulté le 10 octobre 2024).

- Statistiques Canada. Données sur le suicide au Canada (infographique) [site Web]. 2023. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/donees-suicide-canada-infographique.html> (consulté le 10 octobre 2024).
- SteriMax Inc. Monographie de produit. Kétamine injectable, BP. 2023. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00069657.PDF.
- Su TP, Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Gueorguieva R, *et al.* Dose-Related Effects of Adjunctive Ketamine in Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacology* 2017;42(13):2482-92.
- Su TP, Li CT, Lin WC, Wu HJ, Tsai SJ, Bai YM, *et al.* A Randomized, Double-Blind, Midazolam-Controlled Trial of Low-Dose Ketamine Infusion in Patients With Treatment-Resistant Depression and Prominent Suicidal Ideation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2023;26(5):331-9.
- Swainson J, McGirr A, Blier P, Brietzke E, Richard-Devantoy S, Ravindran N, *et al.* The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder: Recommendations Du Groupe De Travail Du Réseau Canadien Pour Les Traitements De L'humeur Et De L'anxiété (Canmat) Concernant L'utilisation De La Kétamine Racémique Chez Les Adultes Souffrant De Trouble Dépressif Majeur. *Can J Psychiatry* 2021;66(2):113-25.
- Tarrant J. SPECIAL ISSUE: Do Biofeedback, Neurofeedback, and Neuromeditation Have a Role in Psychedelic-Assisted Therapies? *Biofeedback* 2022;50(3):68-79.
- Thase M et Connolly KR. Ketamine and esketamine for treating unipolar depression in adults: administration, efficacy, and adverse effects [site Web]. UpToDate; 2024. Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/search> (consulté le 30 juillet 2024).
- The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD). Ketamine Infusion for Treatment Resistant Depression and Severe Suicidal Ideation: National Protocol Guidance. 2022a. July 2022. Disponible à : https://www.va.gov/formularyadvisor/DOC_PDF/CRE_Ketamine_Infusion_for_Treatment_Resistant_Depression_Rev_Jul_2022.pdf (consulté le 19 juillet 2024).
- The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense (VA/DoD). VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder. Version 4.0. 2022b. Disponible à : <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPGFinal508.pdf> (consulté le 19 juillet 2024).
- The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP). Use of ketamine in psychiatric practice. 2022. Disponible à : <https://www.ranzcp.org/getmedia/75baa529-2b71-419f-993a-2ff64ede50fe/cm-use-of-ketamine-in-psychiatric-practice.pdf> (consulté le 19 juillet 2024).
- Thirthalli J, Sinha P, Sreeraj VS. Clinical Practice Guidelines for the Use of Electroconvulsive Therapy. *Indian J Psychiatry* 2023;65(2):258-69.



- Tyndall J. AACODS checklist. 2010. Disponible à :
<https://fac.flinders.edu.au/dspace/api/core/bitstreams/e94a96eb-0334-4300-8880-c836d4d9a676/content> (consulté le 2 mai 2024).
- University of New Mexico. Project ECHO [site Web]. 2024. Disponible à :
<https://projectecho.unm.edu/> (consulté le 3 octobre 2024).
- van Rooij SJH, Arulpragasam AR, McDonald WM, Philip NS. Accelerated TMS - moving quickly into the future of depression treatment. *Neuropsychopharmacology* 2024;49(1):128-37.
- Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, *et al.* The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2018;175(2):150-8.
- Wolfson P, Cole R, Lynch K, Yun C, Wallach J, Andries J, Whippo M. The Pharmacokinetics of Ketamine in the Breast Milk of Lactating Women: Quantification of Ketamine and Metabolites. *J Psychoactive Drugs* 2023;55(3):354-8.
- Wolfson P et Vaid G. Ketamine-assisted psychotherapy, psychedelic methodologies, and the impregnable value of the subjective-a new and evolving approach. *Front Psychiatry* 2024;15:1209419.
- Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, Rosenblat JD, Rodrigues NB, Carvalho I, *et al.* The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2021;134:57-68.
- Xu Y, Hackett M, Carter G, Loo C, Galvez V, Glozier N, *et al.* Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19(4)
- Yrondi A, Javelot H, Nobile B, Boudieu L, Aouizerate B, Llorca PM, *et al.* French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (AFPBN) guidelines for the management of patients with partially responsive depression and treatment-resistant depression: Update 2024. *Encephale* 2024;17:17.
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, *et al.* Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018;70(3):621-60.
- Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, *et al.* A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(8):856-64.
- Zolghadriha A, Anjomshoaa A, Jamshidi MR, Taherkhani F. Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial. *BMC Psychiatry* 2024;24(1):341.

ANNEXE I

Méthodologie détaillée

La méthodologie proposée pour réaliser ces travaux respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les aspects à documenter pour élaborer des recommandations sur la pertinence clinique, l'encadrement de la pratique et les considérations de mise en œuvre, et ce, de façon à couvrir les dimensions populationnelle, clinique, organisationnelle et économique de [l'Énoncé de principes](#) qui ont été au cœur de la délibération en soutien au jugement de valeur. Les autres aspects abordés dans les travaux à l'égard des dimensions populationnelle, organisationnelle, économique et socioculturelle, de même que les considérations environnementales associées à l'objet d'évaluation, sont décrits ci-dessous.

Tableau I-1 Questions d'évaluation, aspects clés, principes et enjeux éthiques ciblés par dimension en soutien au jugement de valeur

DIMENSION	Questions d'évaluation, aspects clés et enjeux éthiques associés considérés
 <p data-bbox="289 1262 461 1287">Socioculturelle</p>	<p data-bbox="581 974 870 1003"><u>Aspects clés considérés</u></p> <ul data-bbox="623 1026 1451 1360" style="list-style-type: none"><li data-bbox="623 1026 1338 1089">▪ Intégration dans le contexte historique, social et politique (implications socioculturelles)<li data-bbox="623 1110 1451 1272">▪ Critère d'accès aux traitements au Québec, au Canada et dans d'autres pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques et dont les revenus, le réseau de la santé, la population et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Canada<li data-bbox="623 1293 1346 1360">▪ Positions des parties prenantes à l'origine de la demande (alignement avec le bien commun) <p data-bbox="581 1377 886 1407"><u>Enjeux éthiques associés</u></p> <ul data-bbox="623 1430 1321 1459" style="list-style-type: none"><li data-bbox="623 1430 1321 1459">▪ Meilleur intérêt et protection (enjeux de santé publique)
 <p data-bbox="289 1696 472 1722">Populationnelle</p>	<p data-bbox="581 1495 854 1524"><u>Questions d'évaluation</u></p> <p data-bbox="581 1545 1463 1575">Quel est le tableau clinique de la DRT, ses complications et son pronostic?</p> <p data-bbox="581 1596 1442 1659">Quels sont les impacts de la DRT sur la qualité de vie des personnes qui en souffrent, et celle de leurs proches?</p> <p data-bbox="581 1680 1468 1806">Dans quelle mesure les besoins de santé des personnes présentant une DRT sont-ils comblés ou en partie comblés par les traitements pharmacologiques, non pharmacologiques et la neuromodulation, et ce, en régions métropolitaines, urbaines et rurales?</p>

DIMENSION

Questions d'évaluation, aspects clés et enjeux éthiques associés considérés

Autres aspects clés considérés

- Prévalence de la condition de santé
- Capacité à joindre toute la population ciblée
- Priorités sociales concernant la population ciblée, orientations politiques provinciales et nationales à court et à moyen terme

Enjeux éthiques associés

- Équité d'accès (contexte local et régional [régions métropolitaines, urbaines et rurales])
- Équité dans l'admissibilité des critères pour recevoir les soins et services

Questions d'évaluation

Quelles sont l'efficacité et l'innocuité de la kétamine parentérale chez les personnes atteintes de la DRT?

Si l'efficacité et l'innocuité sont démontrées :

Quels sont les éléments relatifs à la sécurité à considérer dans la prise de décision de recourir à la kétamine en contexte de DRT et les particularités liées à son administration (p. ex. précautions, contre-indications, effets indésirables à surveiller, interactions médicamenteuses les plus significatives)?

Quels sont les éléments à considérer dans la prise de décision de recourir à la kétamine en contexte de DRT et les particularités liées à son administration (admissibilité, aspects décisionnels, considérations liées à l'administration, au suivi et à la cessation) ?

Quels sont les différents modèles d'utilisation de la kétamine parentérale en cas de DRT, leurs caractéristiques distinctives?

Quelle est la place de la kétamine parentérale dans l'arsenal thérapeutique de la DRT, et comment se compare-t-elle sur les plans des indications, de l'efficacité et de l'innocuité avec d'autres interventions disponibles?

Autres aspects clés considérés

- Physiopathologie de la condition de santé (plausibilité biologique) et mécanisme d'action de l'intervention ciblée
- Effet de l'intervention sur la qualité de vie
- Acceptabilité et faculté d'encapaciter les usagers (décision partagée/éclairée) et les proches aidants



Clinique

DIMENSION**Questions d'évaluation, aspects clés et enjeux éthiques associés considérés**Enjeux éthiques associés

- Non-malveillance
- Équité dans l'admissibilité des critères pour recevoir les soins et services
- Équité et pérennité d'accès (contextes local et régional [régions métropolitaines, urbaines et rurales])
- Adéquation entre l'intervention, les besoins réels et la gestion des risques pour les usagers
- Limitation du fardeau des visites inutiles tout en préservant la sécurité de l'utilisateur
- Utilisation optimale des ressources du système de santé et de services sociaux

Questions d'évaluation

Concernant l'administration de la kétamine parentérale en cas de DRT en contexte québécois,

- Comment s'insère-t-elle dans le parcours de soins de la personne atteinte? Quel est le mécanisme d'accès à cette pratique?
- Quels sont les enjeux, obstacles et facilitateurs liés aux ressources humaines, matérielles et logistiques associées à son administration?



Organisationnelle

Autres aspects clés considérés

- Alignement de l'intervention avec le mandat du système de santé et de services sociaux (SSSS) (place de l'intervention dans le parcours de soins et modalités d'accès)
- Capacité du réseau en termes de ressources requises pour employer l'intervention ciblée

Enjeux éthiques associés

- Responsabilité du système de santé à fournir les meilleurs soins possible en optimisant les ressources de santé
- Équité d'accès en adaptant les ressources disponibles selon le contexte local et réduction des disparités régionales

DIMENSION**Questions d'évaluation, aspects clés et enjeux éthiques associés considérés**Question d'évaluation

Si l'efficacité et l'innocuité sont démontrées :

Quels sont l'efficacité* et l'impact budgétaire de l'usage de la kétamine parentérale pour le traitement de la DRT ?

*Cet aspect sera traité uniquement par la littérature scientifique – aucun modèle ne sera élaboré par l'INESSS

Autres aspects clés considérés

Économique

- Coûts unitaires de différents traitements et coût estimé par traitement.
- Coûts estimés de l'intervention et du suivi sur le plan des ressources humaines, du matériel
- Coûts pour l'utilisateur
- Fardeau économique de la condition de santé, coût sociétal et pour l'environnement
- Impact budgétaire de l'intervention

Enjeux éthiques associés

- Pérennité et allocation équitable et efficace des ressources en matière de soins de santé

Les différentes sources d'information employées pour répondre aux questions d'évaluation et documenter les autres aspects considérés sont résumées dans le tableau [I-2](#).

Tableau I-2 Sources d'information pour chacune des questions d'évaluation et aspects considérés par dimension

Source d'information selon la méthodologie planifiée		Dimension SOCIOCULTURELLE	Dimension POPULATIONNELLE	Dimension CLINIQUE	Dimension ORGANISATIONNELLE	Dimension ÉCONOMIQUE
Données scientifiques, information, positions et recommandations	Revue systématique (RS) d'études primaires, essai comparatif à répartition aléatoire à devis ouvert ou non, études qualitatives, études économiques		RN	RR		RR
	Documents d'agences réglementaires (p. ex. FDA, EMA, MHRA, TGA), d'agences d'ETS, de sociétés savantes, d'agences ou d'établissements de santé publique, de ministères, départements ou établissement de santé, des lignes directrices, des positions, des recommandations cliniques ou organisationnelles	RN	RN	RR	RN	RN
	Ouvrage de références médicales, sources tertiaires en pharmacologie		C	C		
Données et éléments contextuels	Listes de médicaments de la RAMQ, critères et codification des médicaments d'exception, monographies d'agences réglementaires (Santé Canada)	X		X		X
	Documents de ministères et d'organismes gouvernementaux et paragouvernementaux des différentes provinces et territoires ou du Canada, d'agences de santé publique du Canada, d'établissements du réseau de la santé et des services sociaux du Québec, Légis Québec, ordres, fédérations et associations	X	X	X	X	X

Source d'information selon la méthodologie planifiée		Dimension SOCIOCULTURELLE	Dimension POPULATIONNELLE	Dimension CLINIQUE	Dimension ORGANISATIONNELLE	Dimension ÉCONOMIQUE
	professionnelles, INESSS, IPAM, UETMIS, CDA-AMC,					
	Données clinico-administratives québécoises, données d'établissements du réseau de la santé et des services sociaux, données de fichiers ou de registres du MSSS ou de l'INSPQ, statistiques en santé (p. ex. ASPC, RAMQ), ISQ, ICIS, CSBE, VGQ)		X			X
Données expérientielles	Consultation des parties prenantes ²	X	X	X	X	X
	Médias québécois (articles de presse, entrevues, opinion, etc.) en lien avec l'objet des travaux	C	C	C	C	C

Abréviations et acronymes : ASPC : Agence de santé publique du Canada; C : sources servant davantage à alimenter les discussions avec les parties prenantes; CDA.AMC : Agence des médicaments du Canada; CSBE : Commissaire à la santé et au bien-être; EMA : Agence européenne des médicaments; ETS : évaluation des technologies en santé; FDA : Food & Drugs Administration; INSPQ : Institut national de santé publique du Québec; IPAM : Institut de la pertinence des actes médicaux; ISQ : Institut de la statistique du Québec; MHRA : Medicines & Healthcare products Regulatory Agency; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; NHS : National Health Service; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; RN : revue narrative; RR : revue rapide; TGA : Therapeutic Goods Administration; UETMIS : Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; VGQ : Vérificateur général du Québec; X : source analysée et considérée dans la triangulation des données et la formulation de recommandations.

1. Les parties prenantes incluent les informateurs clés, les membres du comité consultatif et les lecteurs externes.

Méthodes de synthèse de l'information et des recommandations cliniques ainsi que des données scientifiques

Type de revue de la littérature

Revue rapide de la littérature selon les [lignes directrices de revue rapide de l'INESSS](#) pour les questions de la dimension clinique, économique et la première question de la dimension populationnelle [Lunny *et al.*, 2021; Johnston *et al.*, 2019]. Revues narratives pour les autres questions et aspects clés considérés [INSPQ, 2021a].

Source de données et stratégie de repérage de la littérature

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique, de façon itérative. La recherche a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase, PsycInfo, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, NHS Economic Evaluation Database) et CINAHL Complete.

Une recherche manuelle de la littérature grise a également été effectuée par un professionnel scientifique qui a consulté les sites Web des agences et organismes d'évaluation des technologies de la santé, de sociétés savantes ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux ou paragouvernementaux internationaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec le thème des travaux. Seuls les sites Web d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'autres organismes établis dans des pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques et dont les revenus, le réseau de la santé, la population et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Canada ont été consultés – p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Royaume-Uni (y compris l'Écosse), Suisse, Japon.

Pour les revues narratives réalisées, une recherche spécifique a aussi été effectuée au moyen du moteur de recherche Google, de Google Scholar et de Tripdatabase par un professionnel scientifique qui a employé des mots clés propres aux thèmes à documenter, lesquels ont été énumérés dans le document *Annexes complémentaires* associé à cet avis. Les titres des 30 premières notices issues des recherches manuelles ont été examinés pour repérer tout document pertinent.

Les sites Web des agences réglementaires états-uniennes, anglaise, européenne, néozélandaise et australienne ont aussi été consultés pour vérifier, notamment, les indications de la kétamine parentérale. Des ouvrages de références médicales (p. ex. [Manuel Merck](#), [Wikimédica](#), [UptoDate](#)) et des sources tertiaires en pharmacologie (p. ex. [Johns Hopkins guides](#)) ont aussi été consultés, de même que des ouvrages de référence sur la grossesse et l'allaitement (p. ex. *Grossesse et allaitement : Guide thérapeutique*, [E-lactation](#), [LactMed^{MD}](#), [CRAT](#), [Fiches informatives - Hub grossesse en santé](#)). Le site Web ClinicalTrials a aussi été consulté, par un professionnel scientifique, pour repérer les études pertinentes en cours sur l'objet d'évaluation. Les rapports

d'unités d'évaluation des technologies de la santé (UETMIS) d'établissements québécois ont aussi été consultés pour trouver toutes revues systématiques pertinentes à l'objet de l'évaluation.

Enfin, les listes de références des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents (méthode « boule-de-neige »).

Documentation de la recherche de la littérature

Le conseiller en information scientifique affecté au projet a élaboré, en collaboration avec les professionnelles scientifiques, la stratégie de repérage dans les sources de données susmentionnées. Ce processus a été itératif afin d'optimiser la recherche documentaire. La recherche de la littérature scientifique dans les bases de données a été documentée par le conseiller en information scientifique.

Processus de mise à jour du repérage de la littérature et vigie informationnelle

Les principaux sites Web d'agences d'ETS ciblés, de santé publique ou réglementaire nord-américaines, d'agences ou de ministères de la Santé de provinces canadiennes, ou de pays présentant des similitudes avec le Canada et qui ont pris position sur l'objet des travaux, et ceux de sociétés savantes spécialisées en psychiatrie ont été consultés. Cette vigie, réalisée le mois précédant la délibération, a permis de repérer de nouveaux documents depuis la recherche systématique de la littérature réalisée au printemps 2024, ou des mises à jour de documents retenus, ou initialement exclus en raison de l'année de leur publication.

Critères de sélection de la littérature

Pour les revues rapides, la sélection des documents repérés par la recherche systématique de la littérature scientifique, effectuée par lecture des titres et résumés, a été effectuée par un seul professionnel scientifique détenant une expertise dans le domaine, à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous (Tableaux [I-3](#), [I-4](#), [I-5](#) et [I-6](#)), alors que la sélection à partir des textes intégraux a été réalisée par deux professionnels, de façon indépendante. Toute discordance a été discutée entre les deux professionnels scientifiques. L'avis d'une troisième personne n'a pas été nécessaire.

Pour les documents repérés par la recherche manuelle et par « boule-de-neige », un professionnel scientifique a effectué la sélection par lecture des titres et résumés, puis des textes intégraux à partir des mêmes critères.

Au stade de la sélection à partir de la lecture des textes intégraux, la raison d'une exclusion a été inscrite dans un tableau. Un diagramme de flux selon le modèle PRISMA, illustrant le processus de sélection des documents retenus pour les revues systématiques et un pour l'ensemble du projet, ont été réalisés.

Pour les revues narratives, aucun critère d'inclusion et d'exclusion n'a été préétabli. La sélection d'articles phares repérés à partir de la lecture des titres et résumés des publications scientifiques, captées lors de la recherche systématique de la littérature, la recherche manuelle ou la méthode « boule-de-neige », a reposé sur le jugement d'un

professionnel scientifique. Une attention particulière a été portée aux études rapportant l'expérience des usagers aux prises avec une DRT et qui ont expérimenté la thérapie par la kétamine, ou d'autres interventions tels l'ECT ou la SMTr, ainsi qu'aux études en lien avec les aspects organisationnels liés à l'administration de la kétamine pour traiter la DRT. Cette sélection n'a pas été contrevalidée par une deuxième personne.

Tableau I-3 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations – revue rapide – pertinence clinique, modalités d'usage et d'administration de la kétamine en cas de DRT (dimension clinique)

Critères d'inclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> Population adulte atteinte de la DRT, avec ou sans un autre trouble de santé mentale concomitant
INTERVENTION D'INTÉRÊT (aspects à documenter)	<ul style="list-style-type: none"> Kétamine administrée par voie parentérale Intention de traitement de la kétamine par rapport à d'autres interventions de neuromodulation (p. ex. ECT, SMTr)
PROFESSIONNELS À QUI S'ADRESSENT LES TRAVAUX	<ul style="list-style-type: none"> Médecins, infirmières, pharmaciens
OBJECTIFS CLINIQUES VISÉS (OUTCOME)	<ul style="list-style-type: none"> Soutenir les décideurs quant aux stratégies à mettre en place pour encadrer cette pratique hors indication Sensibiliser les professionnels de la santé à l'importance de la sélection des personnes qui pourraient en bénéficier, et ce, de façon sécuritaire
CONTEXTE CLINIQUE D'INTERVENTION (health care setting and context)	<ul style="list-style-type: none"> Cliniques externes de psychiatrie d'établissement de santé, clinique médicale, clinique privée, unités d'urgence et d'hospitalisation, médecine de jour
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> Guides de bonnes pratiques cliniques, consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices, rapport d'ETS ou tout autre document présentant des recommandations, des positions ou des directives
ANNEE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> 2019 à 2024
LANGUE	<ul style="list-style-type: none"> Anglais, français
Critères d'exclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> Enfants, adolescents ou personnes enceintes atteintes de la DRT Personnes dont le principal trouble de santé mentale n'est pas une DRT
INTERVENTION D'INTÉRÊT (aspects à documenter)	<ul style="list-style-type: none"> Administration de kétamine par une voie autre que parentérale – p. ex. <i>per os</i> (PO), intranasale (IN) Administration de l'eskétamine
MILIEU ET CONTEXTE D'INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> Guide dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé, la population et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec

TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Documents reprenant des recommandations d'un autre document retenu. ▪ Documents dont les recommandations reposent sur celles de GPC obsolètes (publiés avant 2019 et dont des mises à jour sont disponibles). ▪ Revues systématiques (avec ou sans méta-analyse) et sans recommandations. <i>Ces documents ont toutefois été utilisés pour repérer des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) par la méthode « boule de neige ».</i> ▪ Lettres d'opinion, lettres à l'éditeur, résumés de conférence, autres types de devis d'études primaires.
----------------------------	---

Tableau I-4 Critères d'inclusion et d'exclusion des études primaires et revues systématiques – revue rapide de l'efficacité et de l'innocuité de la kétamine (dimension clinique)

Critères d'inclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Population adulte atteinte de la DRT
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kétamine administrée par voie parentérale
COMPARATEUR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placébo, pharmacothérapie, neurostimulation (p. ex. électroconvulsivothérapie, stimulation magnétique transcrânienne)
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT (OUTCOME)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacité (p. ex. réponse au traitement, rémission, sévérité des symptômes dépressifs, idées suicidaires) ▪ Innocuité : effets indésirables, aspects neurocognitifs (p. ex. mémoire, attention, concentration), mésusage
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revues systématiques avec ou sans méta-analyse, ECRA
ANNEE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Du début des bases de données jusqu'à mai 2024
Critères d'exclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants, adolescents ou personnes enceintes atteintes de la DRT ▪ Personnes avec trouble de santé mentale autre que la DRT
INTERVENTION OU COMPARATEUR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kétamine administrée par d'autres voies que parentérale (p. ex. PO, IN) ▪ Eskétamine
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autre devis d'étude que ceux listés pour inclusion

Tableau I-5 Critères d'inclusion et d'exclusion – revue rapide sur les modèles de soins (dimensions clinique et organisationnelle)

Critères d'inclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Population adulte atteinte de la DRT, avec ou sans un autre trouble de santé mentale concomitant
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle de soins pour l'administration de la kétamine
COMPARATEUR	s.o.
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT (OUTCOME)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Caractéristiques du modèle (p. ex. composition de l'équipe, déroulement de l'administration, traitements concomitants offerts) ▪ Ressources requises ▪ Obstacles et facilitateurs ▪ Trajectoires de soins ▪ Critères de référence
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revues systématiques avec ou sans méta-analyse, ECRA ▪ Étude descriptive, étude de cas, série de cas, étude qualitative, revue narrative, protocole clinique
ANNEE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Du début des bases de données jusqu'à mai 2024
Critères d'exclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants, adolescents ou personnes enceintes atteints de la DRT ▪ Personnes atteinte d'un trouble de santé mentale sans DRT
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kétamine administrée par d'autres voies que parentérale ▪ Eskétamine
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autre devis d'étude que ceux listés pour inclusion

Tableau I-6 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents – revue rapide sur l'efficacité (dimension économique)

Critères d'inclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> Population adulte atteinte de la DRT, avec ou sans un autre trouble de santé mentale concomitant
INTERVENTION D'INTÉRÊT (aspects à documenter)	<ul style="list-style-type: none"> Kétamine administrée par voie parentérale
COMPARATEUR	<ul style="list-style-type: none"> Placébo, pharmacothérapie, neurostimulation (p. ex. électroconvulsivothérapie, stimulation magnétique transcrânienne)
PROFESSIONNELS À QUI S'ADRESSENT LES TRAVAUX	<ul style="list-style-type: none"> Psychiatres Médecins Pharmaciens Gestionnaires Décideurs
OBJECTIFS VISÉS (OUTCOME)	<ul style="list-style-type: none"> Rapport coût-utilité incrémental, rapport coût-efficacité incrémental, rapport coût-bénéfices incrémental
CONTEXTE CLINIQUE D'INTERVENTION (health care setting and context)	<ul style="list-style-type: none"> Clinique ou hôpital
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> Évaluations économiques (devis : analyse coût-utilité, coût-efficacité ou coût-bénéfices)
ANNEE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> Du début des bases de données à mai 2024
Critères d'exclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> Enfants, adolescents ou personnes enceintes atteints de la DRT Personnes atteintes d'un trouble de santé mentale sans DRT
INTERVENTION D'INTÉRÊT (aspects à documenter)	<ul style="list-style-type: none"> Kétamine administrée par d'autres voies que parentérale Eskétamine
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> Autre devis d'étude que ceux listés pour inclusion

Évaluation de la qualité méthodologique

Après une phase pilote concluante portant sur quelques publications incluses, l'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à l'aide des outils d'évaluation énumérés ci-dessous. Toute discordance a été discutée par les deux professionnels scientifiques. Aucun arbitrage par une troisième personne n'a été nécessaire.

Les lignes directrices et les guides de pratique clinique ont été évalués à l'aide de la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE II) [Brouwers *et al.*, 2010b; 2010a].

Toutefois, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée si les auteurs avaient adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres organisations. Si, pour les besoins des présents travaux, seule l'information clinique (p. ex. symptômes, signes, diagnostic différentiel, protocole d'administration) de documents présentant des recommandations cliniques s'est avérée utile, la qualité méthodologique de ces documents n'a pas été évaluée, mais leur crédibilité a été appréciée avec la liste de vérification AACODS (*Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance*) [Tyndall, 2010].

Les études primaires ont été évaluées avec les outils et grilles d'évaluation suivants :

- L'outil RoB 2 pour les études cliniques à répartition aléatoire [Sterne *et al.*, 2019]
- La grille de la Haute Autorité de Santé [2020], ainsi qu'une adaptation de l'outil de Welte *et coll.* [2004] pour les études économiques.

La qualité méthodologique des ouvrages de référence médicale ou celle des sources tertiaires en pharmacologie n'a pas été évaluée, tout comme celle des publications scientifiques retenues permettant de répondre à des questions portant sur les dimensions populationnelle, organisationnelle, économique et socioculturelle, ou des considérations éthiques ou environnementales.

Des figures d'appréciation du risque de biais des essais cliniques, par paramètre d'intérêt et par modalité de traitement, ont été créées à partir de [l'outil web robvis](#) .

Les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique, ou la crédibilité scientifique des documents retenus à l'étape de la sélection à partir de leur lecture, sont rapportés dans le document *Annexes complémentaires* associé à cet avis.

Extraction

L'information et les recommandations cliniques d'intérêt pour l'objet d'évaluation présentes dans les documents retenus ont été extraites quelle que soit leur qualité méthodologique. Celle-ci a plutôt été considérée dans l'analyse critique en tenant compte, notamment, du domaine de la rigueur scientifique et de celui de l'indépendance éditoriale évalués avec AGREE II. Aucune extraction des recommandations n'a été effectuée lorsque les auteurs ont adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres guides de pratique clinique ou lignes directrices cliniques déjà retenus.

La nature des éléments d'intérêt à extraire pour répondre à chacune des questions d'évaluation et les aspects clés abordés est disponible sur demande. L'extraction a été effectuée par un professionnel à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les documents extraits ont été contre-vérifiés par un deuxième professionnel.

Par ailleurs, l'information et les recommandations cliniques tirées d'ouvrages de référence médicale, de sources tertiaires en pharmacologie et de toutes autres publications scientifiques captées pour réaliser les revues narratives n'ont pas été extraites dans des tableaux.

Analyse et synthèse

Dans un premier temps, une courte synthèse des documents retenus à l'étape de la sélection et l'appréciation de leur qualité méthodologique ou de leur crédibilité scientifique ont été effectuées par un professionnel scientifique, puis validées par un second.

Dans un deuxième temps, une analyse critique des documents retenus pour la réalisation des revues systématiques, et la captation des similarités et différences entre les informations, les recommandations, les données scientifiques extraites et les caractéristiques distinctives entre les études ont été effectuées par un professionnel scientifique. L'ensemble a été résumé dans une synthèse narrative en tenant compte de la qualité méthodologique des documents (p. ex. rigueur d'élaboration, indépendance éditoriale), et en exposant les limites et incertitudes associées à ces résultats. La force des recommandations extraites des guides de pratique clinique et lignes directrices ainsi que la qualité de la preuve scientifique qui appuie ces recommandations a été précisée lorsque disponible. En cas de différences notables entre les recommandations ou positions des documents retenus, une analyse critique des études en appui à celles-ci a été effectuée. Ces analyses et synthèses ont été validées par une deuxième personne.

Le contenu des publications scientifiques d'intérêt retenues pour les revues narratives a été analysé par un professionnel scientifique puis résumé dans une synthèse narrative en tenant compte de la crédibilité scientifique des documents, et en exposant les limites et incertitudes associées à ces résultats. Cette synthèse n'a pas été validée par une deuxième personne.

Aucune analyse et synthèse de l'information et des recommandations cliniques tirées d'ouvrages de référence médicale et de sources tertiaires en pharmacologie n'a été effectuée. Le contenu de ces sources a servi davantage à alimenter les discussions avec les parties prenantes.

Appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt

L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique des paramètres d'intérêt reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux. L'outil GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) a été utilisé pour évaluer le niveau d'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt [Grade Working Group, 2024]. Cette appréciation a été réalisée indépendamment par deux professionnels scientifiques. À défaut d'un consensus, l'avis d'une troisième personne a été sollicité. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle

à quatre niveaux, soit très faible⁶⁴, faible⁶⁵, modéré⁶⁶ ou élevé⁶⁷. Ce niveau reflète l'intégration des résultats d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats.

Méthode de synthèse des données et éléments contextuels

Les éléments contextuels peuvent, entre autres, inclure des : lois, règlements, normes, plans d'action, cadres de référence, programmes, services à la population ou aux personnes atteintes d'une maladie, services de télésanté, soins virtuels, protocoles et outils cliniques élaborés par des établissements québécois, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada, statistiques ou données sur la santé ou enfin des critiques ou réactions de regroupements ou d'associations d'usagers, ou de cliniciens québécois à l'endroit de l'objet de l'évaluation. L'information collectée sert généralement à documenter des aspects des dimensions socioculturelle, populationnelle, organisationnelle et économique.

Documentation relative à la régulation et à la gestion des politiques publiques et des normes cliniques

Type de revue de la littérature

Revue narrative⁶⁸ de la littérature.

Sources de données et stratégie de collecte

Une recherche manuelle a été effectuée par un professionnel scientifique qui a consulté les sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux, de regroupements, de communautés de praticiens ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine du trouble dépressif caractérisé ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels du Québec et du Canada. Des protocoles ou outils cliniques sur l'administration de la kétamine, élaborés par des établissements de santé au Québec, par le MSSS ou des ministères ou organismes en santé et en services sociaux d'autres provinces et territoires canadiens, ont aussi été recherchés.

⁶⁴ L'effet réel est probablement très différent de l'effet estimé.

⁶⁵ L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.

⁶⁶ L'effet réel est probablement proche de l'effet estimé.

⁶⁷ L'effet réel est similaire à l'effet estimé.

⁶⁸ Selon la définition de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), une revue narrative se définit comme étant une revue ayant pour objectif de « *présenter un état de connaissances, une synthèse, une information de base ou une vue d'ensemble de la littérature scientifique publiée sur un sujet spécifique* » [INSPQ, 2021b].

Pour les aspects professionnels, les lois professionnelles ont été consultées par le biais du site Web de Légis Québec⁶⁹. Les normes, règlements et guides d'exercice sur la formation continue des médecins, infirmières et pharmaciens ainsi que sur la place de la télémédecine ou des soins virtuels en psychiatrie ont été repérés par le biais des sites Web des ordres professionnels ou du MSSS.

La disponibilité et le statut des différentes formes de kétamine parentérale au Canada ont été vérifiés via le [site Web de Santé Canada, y compris la page Web des pénuries de médicaments](#). De même, les [Listes de médicaments](#) et les critères de remboursement des différentes formes de kétamine parentérale du régime général d'assurance médicaments du Québec ont aussi été consultés. Les monographies officielles homologuées par Santé Canada ont été examinées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada. Le registre [MedEffet](#) Canada de Santé Canada a aussi été consulté, de même que les publications du [Programme de gestion thérapeutique des médicaments](#) (PGTM).

Les données canadiennes et québécoises sur l'incidence et la prévalence de la DRT ont été recherchées à partir de sites Web ou dans des documents gouvernementaux ou paragouvernementaux. Des statistiques sur la santé des Québécois et des Canadiens ou sur le réseau de la santé et des services sociaux ont aussi été recherchées sur les sites Web d'organismes qui les documentent (p. ex. Institut canadien d'information sur la santé [ICIS], Institut de la statistique du Québec [ISQ], Commissaire à la santé et au bien-être [CSBE], Vérificateur général du Québec [VGQ], MSSS, RAMQ).

Les sites Web de regroupements, organisations ou associations en santé mentale ont aussi été consultés pour vérifier la disponibilité de données épidémiologiques sur la DRT, mais aussi pour documenter les critiques ou les opinions sur l'objet de l'évaluation (p. ex. Relief, ReprésentACTION santé mentale Québec, l'Association des groupes d'intervention en défense des droits en santé mentale du Québec (AGIDD-SMQ), le réseau communautaire en santé mentale, l'Association canadienne pour la santé mentale). Les [rapports d'enquêtes du coroner](#) formulant des recommandations sur les services psychiatriques et de santé mentale ont été consultés.

Les rapports de l'Unité d'évaluation des technologies en santé (UETMIS) d'établissements québécois tout comme les avis de l'Institut de la pertinence des actes médicaux (IPAM), portant sur le thème des travaux, ont aussi été consultés.

Extraction

À l'exception de l'information relative aux critères de remboursement ou de celle tirée des monographies, aucune extraction dans un tableau n'a été effectuée pour les autres aspects documentés servant à contextualiser l'information ou les recommandations tirées des documents retenus aux fins d'analyse. Le cas échéant, l'extraction a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis. Les documents extraits ont été vérifiés par un deuxième professionnel.

⁶⁹ <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-9.%20r.%2017/>

Analyse et synthèse

Une analyse des renseignements pertinents relatifs aux éléments contextuels à documenter a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes sources d'information. Les éléments contextuels pertinents aux travaux ont ensuite été synthétisés de façon narrative par un professionnel scientifique puis vérifiés par une deuxième personne.

Données sur la santé, données financières en santé et en services sociaux et données sur les coûts, l'achat et la consommation des médicaments

Type de revue de la littérature

Revue narrative de la littérature.

Stratégie de repérage et de collecte

Une recherche sur les sites Web de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) a été effectuée. Les membres du comité consultatif ainsi que des informateurs clés (p. ex. chef de département de pharmacie) ont été sollicités afin de partager avec l'INESSS les données d'usage hors indication de la kétamine de leur installation ou établissement de santé, que ce soit à des fins de recherche ou non. De plus, une recherche manuelle a été menée afin de répertorier les documents publiés par les établissements ou les organismes publics en utilisant le moteur de recherche Google.

Les données de [l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes](#) ont été consultées pour estimer la taille moyenne des Canadiens nécessaire au calcul du coût par administration de kétamine.

La base de données d'IQVIA *Canadian Drugstore and Hospital Purchases Audit* (CDH) a été utilisée pour trouver le coût des produits. Les [rapports financiers des établissements de santé du Québec](#) AS471 2023-2024, sous-centre d'activités (SCA) 6332 services d'évaluation et de traitement de 2^e et 3^e ligne en santé mentale - 18+ et SCA6282 - Hôpital de jour en santé mentale – adulte ont aussi été examinés afin d'estimer le coût d'une administration de kétamine en établissement par usager.

Extraction de l'information

L'extraction de l'information a été faite par un professionnel scientifique et n'a pas été validée par un deuxième professionnel, à l'exception des données financières et sur la consommation.

Analyse et synthèse

Une synthèse narrative a été effectuée; elle a souligné les similitudes et les divergences entre l'information extraite des différents documents.

Données clinico-administratives

Sources de données

Les personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé résistant aux traitements peuvent recevoir, notamment, une procédure d'électroconvulsivothérapie (ECT), une stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) ou de la kétamine parentérale. Afin de trouver le nombre annuel de bénéficiaires distincts qui ont eu recours à l'ECT, à la SMTr et à la kétamine, les données médico-administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ont été utilisées. L'accès à ces banques de données est rendu possible grâce à une entente tripartite entre le MSSS, la RAMQ et l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Cette entente a permis la création d'un identifiant banalisé des résidents du Québec afin de pouvoir jumeler l'information provenant des différentes banques de données.

Données de la RAMQ

- Fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA) – Ce fichier contient les caractéristiques démographiques (âge, sexe, date de décès, etc.) des personnes bénéficiaires de l'assurance maladie du Québec ainsi que l'historique de leurs adresses et de leur admissibilité au régime d'assurance maladie et au régime d'assurance médicaments.
- Services médicaux rémunérés à l'acte (SMOD) – Cette banque contient l'ensemble des services rémunérés à l'acte par la RAMQ, qui sont réalisés par les médecins. Pour chacun des actes, la banque contient l'information sur la spécialité du médecin traitant et référent, le lieu de dispensation, le code de l'acte médical, le diagnostic ainsi que le coût payé par la RAMQ au médecin. Les diagnostics dans ce fichier sont codifiés selon la CIM-9.

Construction de la cohorte

Les Québécois âgés de 18 ans et plus ayant fait l'objet d'un acte d'électroconvulsivothérapie (ECT), de stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) et/ou d'une administration de kétamine entre le 1^{er} avril 2014 et 31 mars 2024 ont été inclus dans la cohorte. Cette définition exclut les personnes absentes du FIPA. Pour des fins de validation, une requête antérieure utilisée par la DER lors des travaux sur l'eskétamine a servi à des fins de contrôle de la qualité. Cette requête a été adaptée pour les codes de facturation de supervision d'un traitement à la kétamine ainsi que la SMTr.

Pour estimer le nombre de personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé résistant aux traitements et qui ont eu recours à des séances d'ECT, SMTr ou de kétamine annuellement entre le 1^{er} avril 2014 et le 31 mars 2024, la banque de données SMOD de la RAMQ a été utilisée. Les codes d'actes employés sont les suivants :

Tableau I-7 Codes de procédure pour l'extraction des données clinico-administratives

Supervision d'un traitement à la kétamine		
Codes rémunération	Description	Lieu de l'acte
08966	Premier traitement	Hospitalisation
08967	Subséquent	Hospitalisation
08968	Premier traitement	Externe
08969	Subséquent	Externe
08995	Premier traitement	CHSLD (et centre d'accueil)
08996	Subséquent	CHSLD (et centre d'accueil)
Électroconvulsivothérapie (ECT)		
Codes rémunération	Description	Lieu de l'acte
15572	Premier traitement	Hospitalisation
08977	Subséquent	Hospitalisation
15585	Premier traitement	Externe
08987	Subséquent	Externe
15685	Premier traitement	CHSLD (et centre d'accueil)
15688	Subséquent	CHSLD (et centre d'accueil)
Stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr)		
Codes rémunération	Codes rémunération	Codes rémunération
15573	Premier traitement	Hospitalisation
15574	Subséquent	Hospitalisation
15586	Premier traitement	Externe
15587	Subséquent	Externe
15686	Premier traitement	CHSLD (et centre d'accueil)
15687	Subséquent	CHSLD (et centre d'accueil)

Le nombre de personnes a été croisé avec les variables suivantes :

- L'âge au moment de l'acte en 2 catégories (18 à 74 ans et 75 ans et plus). Pour garder seulement les adultes (18 ans et plus), les personnes de 0 à 17 ans ont été exclues, tout comme les personnes qui ne se trouvent pas dans le FIPA.
- L'année financière (2014-15, 2015-16, 2016-17, 2017-18, 2018-19, 2019-20, 2020-21, 2021-22, 2022-23 et 2023-24).

Méthodes de synthèse et d'analyse des enjeux économiques

Sources de données et variables d'intérêt

Les résultats de l'analyse critique de la revue de la littérature économique, si disponibles, et l'information économique recueillie à partir de données contextuelles ont servi à documenter les enjeux économiques et à alimenter les analyses d'impact budgétaire.

L'analyse critique pourrait permettre d'identifier les composantes qui ont un impact sur l'efficacité de l'usage de la kétamine parentérale chez les personnes atteintes de la DRT et mettre en évidence les zones d'incertitude ciblées par les analyses de sensibilité. Les divergences ont été explorées et les biais ont été caractérisés et rapportés dans l'analyse. L'information économique contextuelle collectée, notamment concernant le coût du traitement, de ses comparateurs et des ressources concernées, ainsi que l'information issue de la littérature ont été employées afin d'évaluer la transférabilité des résultats des études économiques repérées. Les divergences entre les contextes d'évaluation issus de la littérature, si disponibles, et le contexte québécois ont été explorées et, lorsque possible, leur impact sur les résultats de l'efficacité a été caractérisé. Aucune modélisation *de novo* pour évaluer l'efficacité de l'usage de la kétamine parentérale chez les personnes atteintes de la DRT en contexte québécois n'a été effectuée.

L'impact budgétaire lié à l'usage optimal de la kétamine parentérale chez les personnes atteintes de la DRT a par ailleurs été évalué lorsque les données pour réaliser de telles analyses étaient disponibles. Le cas échéant, le différentiel de coûts sur 3 ans entre deux scénarios, soit le scénario actuel et le nouveau scénario (défini selon les modalités d'usage optimal pour une pratique sécuritaire et efficace repérées), a été calculé. L'analyse a été réalisée selon la perspective du MSSS (établissements de santé). Ainsi, seuls les coûts directs associés à l'acquisition et à l'administration de la kétamine et des traitements comparateurs en contexte québécois ont été considérés. Ces coûts ont été estimés à partir des données clinico-administratives d'établissements. Les caractéristiques cliniques de la kétamine et de ses comparateurs sont issues de la littérature et des parties prenantes consultées. La détermination du volume d'utilisation repose sur des estimations basées sur des hypothèses concernant les traitements comparateurs ou sur des données épidémiologiques ou les données clinico-administratives extraites. Les hypothèses postulées ont été validées à partir des consultations.

Extraction et manipulation des données

L'extraction et la manipulation des données ont été effectuées par un professionnel scientifique. L'extraction a été validée par un autre professionnel scientifique en économie, tout comme les manipulations et les calculs mathématiques.

Analyse et synthèse

Une synthèse narrative a été réalisée.

Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations

Différentes perspectives sont recueillies dans le cadre de cet avis. Cette collecte complète les autres sources de données pour mieux répondre aux questions d'évaluation, puis elle permet d'apprécier différents aspects des dimensions socioculturelle, populationnelle, organisationnelle et économique importants pour le jugement de valeur. Ces échanges permettent notamment de comparer l'information recensée dans la littérature à celle issue de la pratique clinique québécoise, de recueillir des données et des savoirs expérientiels, des enjeux, des obstacles et des facilitateurs à la pratique. Les noms des personnes consultées sont indiqués dans les pages liminaires de l'Avis.

Stratégie de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité de l'information recueillie

Informateurs clés

Des informateurs clés ont été consultés en début de projet afin de cerner et de documenter la pratique actuelle et d'identifier les aspects de la démarche clinique ou encore l'organisation des soins et services nécessitant une clarification, une précision ou une mise à jour ou comportant des enjeux.

À partir d'une série de questions servant à documenter les différents aspects des travaux, des consultations individuelles, des échanges par courriel ou par un questionnaire Web ont été effectués.

Deux professionnels scientifiques ont assisté aux entretiens qui ont été enregistrés avec l'accord des participants. Des comptes rendus de ces discussions ont été rédigés par un professionnel scientifique et validés par un autre membre de l'équipe.

Comité consultatif

Afin de documenter la perspective des cliniciens et de préciser les enjeux cliniques, professionnels et organisationnels en lien avec le thème des travaux, un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet. Il était composé de professionnels de la santé détenant différentes spécialités et expertises en santé mentale et en toxicologie. Le comité consultatif a pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité des recommandations formulées et des livrables, et ce, en fournissant de l'information contextuelle (p. ex. organisation des soins et services, trajectoire) et expérientielle, de l'expertise, des opinions sur les enjeux professionnels, organisationnels et économiques de même que les obstacles et facilitateurs à la prestation de soins et services, ou d'autres perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Les trois rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les comptes rendus ont été rédigés par un professionnel scientifique. Ces documents indiquaient la

date, le lieu, un résumé des échanges et les précisions sur le suivi à effectuer. Les comptes rendus ont été validés par les membres de l'équipe de projet présents aux rencontres.

Comité de suivi

La perspective des représentants des différents regroupements professionnels (ordres, associations, et fédérations) de regroupements et organisations portant la voix et les droits des usagers aux prises avec des troubles de santé mentale, ainsi que celle des décideurs et d'autres parties prenantes d'intérêt au projet (p. ex. représentant chef de département de pharmacie) ont été recueillies par le biais des membres du comité de suivi que l'INESSS a mis en place. Le mandat du comité de suivi est notamment de s'assurer que l'orientation des travaux et le déroulement du projet sont en phase avec les besoins du milieu et de déterminer les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité. L'information issue de la rencontre et des commentaires reçus par courriel a été documentée de façon similaire à celle décrite pour le comité consultatif.

Consultation de patients (patients partenaires, associations de patients), d'usagers ou de citoyens

Pour ce projet, aucune consultation d'usagers atteints de la DRT et ayant expérimenté la kétamine n'a été menée, notamment en raison du délai prescrit pour réaliser le mandat. La perspective des patients a été colligée à travers la littérature et les commentaires des représentants des associations ou groupes militant pour les droits des usagers aux prises avec des troubles de santé mentale siégeant au comité de suivi.

Analyse et synthèse

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des comptes rendus par un professionnel scientifique selon des thèmes liés aux questions d'évaluation. Une portion de l'information extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des cliniciens dans l'ensemble des documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer les informations tirées des différentes perspectives recueillies. Une deuxième personne s'est assurée de la justesse des propos rapportés.

Processus délibératif et formulation des recommandations

Pour ce projet, un comité délibératif (CD) mixte formé de membres du Comité délibératif permanent – Modes d'intervention en santé, du CDP – Services sociaux et santé mentale et du CDP – Remboursement et accès de l'INESSS a eu pour responsabilité de délibérer sur la pertinence clinique de la kétamine parentérale en cas de DRT et de valider les propositions de recommandations sur son utilisation dans cette indication en contexte québécois. Les membres ont pour ce faire souligné et soupesé les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité dans une perspective sociétale.

Le processus menant à l'élaboration des recommandations à partir des preuves scientifiques et des données contextuelles et expérientielles a comporté plusieurs étapes de consultation et de délibération. La grille multidimensionnelle communiquée aux membres du comité délibératif est disponible à l'[annexe IV](#).

Les données contextuelles et expérientielles recueillies ont été triangulées avec les données scientifiques et les recommandations de bonne pratique clinique recueillies pour chaque dimension du Cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS. Cette démarche a visé à identifier et à apprécier la nature et l'ampleur des avantages et inconvénients liés à l'administration de la kétamine parentérale en cas de DRT. Les propositions de recommandations préliminaires ont été élaborées à partir des critères présentés dans le [tableau I-8](#). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéficiaires d'adopter une recommandation excèdent les inconvénients ainsi que le degré attendu d'adoption de celle-ci.

Les membres du CD mixte ont délibéré sur la pertinence clinique de l'administration de la kétamine en cas de DRT et, le cas échéant, sur les mesures et conditions d'encadrement pour assurer une prestation sécuritaire à l'aide de toute l'information recueillie résumée, par l'équipe de projet, dans une grille multidimensionnelle composée des cinq dimensions. Des constats préliminaires ont également fait l'objet d'une discussion avec les membres du CD.

Enfin, le CD mixte a délibéré en tenant compte des différentes dimensions, il a assuré la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité des points de vue professionnel et social du produit de l'INESSS.

Tableau I-8 Formulation des recommandations

NIVEAU DE CONSENSUS BASÉ SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ est associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. 	<p>La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en employant le verbe « devoir », ou le verbe à l'infinitif.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ que, pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse; et ✓ que l'intervention ou le choix de la décision est raisonnable dans le contexte québécois, voire efficient (coût-efficacité) – s'applique surtout 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe,</p> <p>en employant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action,</p> <p>ou</p> <p>en employant un verbe</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des 	

NIVEAU DE CONSENSUS BASÉ SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
pour l'introduction d'un nouveau traitement ou technologie.	situations.	d'action directif à l'infinitif (p. ex. prescrire, recourir, mesurer, administrer, discuter, demander).
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients, ou l'inverse ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité) – s'applique surtout pour l'introduction d'un nouveau traitement ou technologie, ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins coûteux, sont disponibles et peuvent être envisagés. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention pourrait ou ne pourrait pas être appliquée selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe,</p> <p>en employant le verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle,</p> <p>ou</p> <p>en employant un verbe d'action subjectif (p. ex. proposer, envisager, considérer, offrir, suggérer)</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sans données probantes, les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants, ou à certains choix décisionnels. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention pourrait être considérée au cas par cas selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel pourrait être considéré au cas par cas selon le contexte organisationnel. 	<p>Le verbe « considérer/envisager au cas par cas » est employé.</p>

Validation par les pairs

Des lecteurs externes ont été invités à évaluer la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des travaux. Ils seront choisis selon leur expertise, leur milieu de pratique et de manière à pouvoir représenter différentes spécialités. Ces personnes ont été conviées à formuler des commentaires sur une version préliminaire de l'Avis. Bien qu'ils aient révisé l'ensemble du contenu présenté, les lecteurs externes n'ont pas révisé ni approuvé les versions finales.

Les commentaires des lecteurs externes seront analysés par l'équipe de projet, reproduits dans des tableaux récapitulatifs et consignés dans un espace de travail commun. Selon la nature des commentaires et la valeur ajoutée de cette perspective clinique nouvellement recueillie, les documents seront ajustés en conséquence.

Les noms et affiliations des lecteurs externes seront indiqués dans les pages liminaires du rapport.

Confidentialité et considérations éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux, à l'exception des informateurs clés, a été invité à prendre connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer, à l'exception des informateurs clés qui ont été interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités, a dû déclarer les intérêts ou rôles d'ordre personnel, professionnel ou institutionnel susceptibles de la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts ou de rôles, comme définis dans la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires de l'Avis, par souci de transparence.

ANNEXE II

Neuromodulation

Stimulation magnétique transcrânienne répétée

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est une technique de neuromodulation non invasive qui consiste à induire, dans une région du cerveau, un champ magnétique produit par un courant circulant à travers une bobine de cuivre placée sur la tête de la personne [Downar *et al.*, 2016]. Lorsqu'une série d'impulsions électromagnétiques est appliquée sur une région cérébrale, la SMT est dite répétée (SMTr). Cette technique est approuvée par plusieurs autorités, telles que les États-Unis ou le Canada, comme option de traitement pour plusieurs troubles mentaux, y compris la DRT [Cohen *et al.*, 2022; Downar *et al.*, 2016]. Au Canada, la SMTr a été approuvée en 2002 [INESSS, 2020]. Bien que ce traitement soit offert dans plusieurs centres hospitaliers et cliniques privées du Québec, il n'existe pas de balises ou de recommandations pour son administration aux fins de traitement de la DRT.

Contrairement à l'ECT, la SMTr ne provoque pas de convulsions et ne nécessite pas d'anesthésie générale. Les protocoles de SMTr varient selon la région du cerveau ciblée, la fréquence de la stimulation, le nombre d'impulsions, le nombre de séances, le type de bobine utilisé et l'usage de la neuronavigation⁷⁰. Il existe différentes formes de SMTr, comme la stimulation aux bouffées thêta (*intermittent theta burst stimulation*)⁷¹ ou la stimulation magnétique transcrânienne profonde [Miron *et al.*, 2021]⁷². De plus, la fréquence des séances de SMTr peut varier dans la pratique clinique, certains protocoles accélérés prévoyant plusieurs séances par jour [van Rooij *et al.*, 2024].

Le traitement usuel comporte de 20 à 30 séances d'environ 40 minutes administrées sur quatre à six semaines [Lam *et al.*, 2024; Milev *et al.*, 2016]. Un protocole de maintien (une à deux séances par mois) peut aussi être appliqué après la fin du protocole de traitement pour réduire le risque de rechute [d'Andrea *et al.*, 2023]. Les personnes atteintes d'une DRT poursuivent généralement leur pharmacothérapie pendant le traitement de SMTr, y compris la prise d'antidépresseurs [Lam *et al.*, 2024; Massé-Leblanc *et al.*, 2024]. Certains médicaments, comme les benzodiazépines, peuvent réduire le taux de réponse, tandis que l'usage concomitant d'un antidépresseur peut l'augmenter [Lam *et al.*, 2024].

⁷⁰ Le système de neuronavigation permet de cibler précisément une région cérébrale à partir d'images du cerveau obtenues au préalable lors d'un examen d'imagerie par résonance magnétique. Sans système de neuronavigation, des repères anatomiques sur le crâne de la personne sont utilisés pour positionner la bobine de TMS vis-à-vis la région cérébrale ciblée, ce qui constitue une procédure moins précise [Caulfield *et al.*, 2022].

⁷¹ La stimulation aux bouffées thêta consiste à administrer des séries d'impulsions, généralement à 50 Hz et par série de trois impulsions, durant un temps de traitement plus court (séance de trois minutes) [Blumberger *et al.*, 2018] et résultant en des changements physiologiques plus importants et permanents [Huang *et al.*, 2005].

⁷² La stimulation magnétique transcrânienne profonde utilise une bobine de forme différente permettant de cibler des structures cérébrales plus profondes, jusqu'à 2,8 cm sous la surface corticale [Filipic *et al.*, 2019].

Selon le CANMAT, la SMTr est associée à des taux de réponse entre 40 et 50 % en cas de DRT [Lam *et al.*, 2024]. Les taux de rémission plus faibles sont associés à une sévérité de base plus élevée des symptômes dépressifs et anxieux, et à un plus grand nombre d'échecs thérapeutiques antérieurs avec des antidépresseurs [Lam *et al.*, 2024].

Les effets indésirables courants de la SMTr incluent une douleur au cuir chevelu pendant la stimulation (35 % à 40 % des cas) et des maux de tête temporaires après le traitement (25 % à 35 %) [Loo *et al.*, 2008]. Ces symptômes sont généralement transitoires et seulement 2 % à 4 % des personnes abandonnent le traitement en raison de la douleur [Janicak *et al.*, 2008]. La SMTr peut aussi causer des problèmes d'audition, comme une augmentation temporaire des seuils auditifs après la stimulation, mais ces effets sont rares avec l'application de mesures de protection (p. ex. bouchons d'oreilles) [Rossi *et al.*, 2021]. Les convulsions sont rares (moins de 1 séance sur 60 000 selon une enquête menée par Lerner et ses collaborateurs entre 2012 et 2016), même chez les personnes qui prennent des médicaments agissant sur le système nerveux central, lorsque des protocoles de stimulation reconnus sont appliqués [Rossi *et al.*, 2021; Lerner *et al.*, 2019]. Par ailleurs, aucun effet indésirable sur la cognition n'a été rapporté avec la SMTr [Rossi *et al.*, 2021].

Électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie (ECT) implique l'envoi d'un stimulus électrique via des électrodes placées sur le cuir chevelu pour déclencher une brève crise généralisée, soit une convulsion de courte durée dans le cerveau [INSPQ, 2021; MSSS, 2016]. L'ECT se déroule sous anesthésie générale, après l'administration d'un relaxant musculaire pour réduire les manifestations physiques de la crise et ses complications potentielles [INSPQ, 2024a; Lam *et al.*, 2024; Thirthalli *et al.*, 2023]. Les gaz anesthésiques ne sont généralement pas utilisés lors de l'anesthésie générale, limitant ainsi l'impact de la procédure sur les émissions de GES [MSSS, INESSS, 2024; 2016]. Bien qu'étant une des options de traitement les plus efficaces pour les personnes atteintes de la DRT, l'ECT est associé à un taux élevé de rechute après un traitement aigu et son usage est stigmatisé, notamment en raison d'inquiétudes concernant les effets indésirables sur le plan cognitif [Lam *et al.*, 2024; Thirthalli *et al.*, 2023; Karrouri *et al.*, 2021].

En raison de l'anesthésie générale, l'usager doit être à jeun environ huit heures avant de recevoir l'ECT, puisque l'anesthésie générale est nécessaire. Dans la salle de traitement, plusieurs appareils de surveillance sont utilisés, tels qu'un électroencéphalogramme (EEG), un électrocardiogramme (ECG), un électromyogramme (EMG), un oxymètre et un tensiomètre. L'usager est alors endormi durant une période de 5 à 10 minutes.

La séance, y compris la préparation et la surveillance requise après le traitement, peut durer jusqu'à deux heures, selon les milieux de soins. L'équipe se compose généralement d'un psychiatre, d'un anesthésiologiste, d'une infirmière et, selon les milieux, d'un inhalothérapeute et d'un technologue en électrophysiologie [MSSS, 2016].

En général, de 6 à 12 traitements d'ECT sont nécessaires, à raison de 2 à 3 fois par semaine [INSPQ, 2024a; Lam *et al.*, 2024]. Des séances additionnelles d'entretien peuvent parfois s'avérer nécessaires pour maintenir l'efficacité [MSSS, Thirthalli *et al.*,

2023; 2016]. En traitement d'épisodes dépressifs, l'ECT montre des taux de réponse de 65 à 75 % et il serait particulièrement efficace chez les personnes âgées, celles présentant des caractéristiques psychotiques ou catatoniques, et celles aux prises avec une dépression sévère [Lam *et al.*, 2024]. L'ECT est par ailleurs associé à une diminution des symptômes de dépression des personnes hospitalisées pour un trouble dépressif caractérisé et à une réduction du risque de suicide durant l'année suivant la sortie de l'hôpital [Lam *et al.*, 2024].

Les antidépresseurs et d'autres médicaments peuvent généralement être administrés durant un traitement par ECT, mais certains comme les benzodiazépines ou les anticonvulsivants peuvent interférer avec son efficacité et leur usage doit être suspendu. D'autres, comme le lithium ou le cannabis, peuvent aggraver les effets cognitifs indésirables [Lam *et al.*, 2024].

L'ECT est généralement sécuritaire et bien toléré. Après une séance, l'utilisateur peut se sentir confus et désorienté au réveil, mais ces effets disparaissent généralement rapidement [Lam *et al.*, 2024; Karrassi *et al.*, 2021]. Des céphalées, courbatures et raideurs musculaires peuvent persister durant la journée. Rarement, des nausées sont présentes et ne durent que quelques heures [MSSS, 2016]. Les taux d'événements cardiaques et de mortalité associés à l'ECT sont très bas et similaires à ceux de l'anesthésie générale [Lam *et al.*, 2024; Karrassi *et al.*, 2021; MSSS, 2016]. Les effets indésirables cognitifs, comme la désorientation, la confusion et les trous de mémoire, en particulier l'amnésie antérograde, sont les plus préoccupants, bien que des techniques modernes aient réduit leur incidence et leur sévérité [Lam *et al.*, 2024; Thirhalli *et al.*, 2023; MSSS, 2016; Enns *et al.*, 2010]. Ces effets indésirables se résolvent généralement en quelques jours ou semaines, mais des lacunes dans la mémoire autobiographique peuvent persister à long terme [Lam *et al.*, 2024].

Bien que l'ECT présente des taux de réponse élevés durant le traitement aigu, une récurrence survient chez 60 à 80 % des usagers après six mois. Une stratégie de maintien est donc nécessaire après les séances d'ECT, y compris une pharmacothérapie ou des séances d'entretien à intervalles réguliers (entre une fois par semaine et une fois par mois) [Lam *et al.*, 2024; Thirhalli *et al.*, 2023]. Le choix de la stratégie à adopter doit tenir compte de l'historique des réponses, de l'innocuité, de la sévérité de l'épisode dépressif, du niveau de résistance aux traitements, des conséquences potentielles d'une récurrence et des préférences de la personne [Lam *et al.*, 2024; Thirhalli *et al.*, 2023]. Il n'existe pas de contre-indication absolue à l'ECT, même si les contre-indications et craintes associées à une anesthésie générale peuvent s'appliquer avec certaines conditions neurologiques, cardiaques ou des allergies aux médicaments administrés pour l'anesthésie générale et qui peuvent présenter plus de risques [MSSS, 2016].

ANNEXE III

Études en cours

Des avancées scientifiques futures pour clarifier des zones d'incertitude

La collecte de données objectives sur l'efficacité et l'innocuité de la kétamine demeure essentielle pour contribuer à l'avancement des connaissances. En favorisant la collaboration entre les différents acteurs en santé mentale, il est possible de maximiser les retombées des avancées scientifiques à l'avantage des personnes touchées, leurs proches, le système de santé et la société. Certains essais cliniques présentement en cours pourront faire évoluer les connaissances sur les questions en suspens. Quelques avenues possibles de la collecte de données en contexte réel au Québec sont discutées dans cette section.

Études en cours sur la kétamine en contexte de santé mentale

Parmi les six essais cliniques en cours, trois mesurent l'efficacité de la kétamine chez des adultes de 18 ans et plus, et trois chez des adolescents ou jeunes adultes âgés de 13 à 30 ans.

Population adulte

Les trois études se déroulent aux États-Unis, en Irlande et au Canada et prévoient de recruter un total de 40 à 100 participants.

Une [première étude](#) (NCT05625555), un essai clinique à répartition aléatoire avec un devis en chassé-croisé, compare l'efficacité de la kétamine IV à celle du midazolam IV chez des personnes atteintes de la DRT qui ont reçu un diagnostic de TDC ou de troubles bipolaires. La kétamine et le midazolam seront administrés par voie IV à raison 0,5 mg/kg et 0,03 mg/kg, respectivement, durant 40 min en dose unique aux jours 0 et 21, après une période de *washout* de 20 jours. Le paramètre d'intérêt principal est l'évolution de la sévérité de la dépression mesurée sur l'échelle MADRS après 24 heures, 7 jours, 14 jours et 20 jours. Parmi les paramètres d'intérêt secondaire, on trouve la sévérité de l'anxiété ou l'innocuité. Cet essai pilote, en phase de recrutement, est mené en Nouvelle-Écosse au Canada.

La [deuxième étude](#) enregistrée (NCT05450432) étudie la faisabilité et la tolérabilité d'un traitement de maintien à long terme à la kétamine chez des personnes hospitalisées atteintes d'un trouble dépressif caractérisé (TDC) et qui ont des idées suicidaires. Une phase de traitement aiguë durant laquelle huit perfusions de kétamine seront administrées durant 4 semaines sera suivie d'une phase de maintien de 12 semaines avec une administration intranasale d'eskétamine par semaine. Aucune information n'est donnée sur le dosage. Il s'agit d'une étude à devis ouvert, menée dans un seul centre aux États-Unis, dans laquelle les participants sont comparés à des sujets témoins appariés, et identifiés grâce aux dossiers médicaux électroniques. Le paramètre d'intérêt principal concerne la tolérance au traitement subdivisé selon les paramètres de rétention,

d'abandon et d'innocuité, mais aussi les ajustements nécessaires en matière de dosage et de fréquence du traitement. Les paramètres d'efficacité sont des paramètres d'intérêt secondaire et ils sont mesurés après 4 à 24 semaines. Ils concernent notamment la réponse au traitement (définie par une diminution de 35 % du score mesurée sur l'échelle de dépression QIDS-16), l'évolution des idées suicidaires ou encore le taux de réadmission à l'hôpital. L'essai est encore dans sa phase de recrutement.

La [troisième étude](#) (NCT04939649) est un essai clinique à répartition aléatoire qui compare l'efficacité de la kétamine IV à celle du midazolam IV chez des personnes hospitalisées atteintes de TDC ou de troubles bipolaires. La kétamine y sera administrée par voie IV à raison de 0,5 mg/kg durant 40 min, 2 fois par semaine durant 4 semaines. Le paramètre d'intérêt principal est l'évolution de la sévérité de la dépression mesurée sur l'échelle MADRS, 24 heures après la dernière injection. Ce même paramètre sera aussi évalué aux semaines 6, 12 et 24 après la dernière injection. Parmi les paramètres d'intérêt secondaire, on trouve le taux de réponse (définie par une diminution de 50 % du score mesurée sur l'échelle de dépression MADRS) ou de rémission (définie par un score ≤ 10 sur l'échelle de dépression MADRS), et l'innocuité avec, notamment, la dissociation (échelle CADSS) ou les effets psychotomimétiques (échelle BPRS). Bien qu'active, la phase de recrutement n'a pas encore commencé. Cet essai est mené en Irlande.

Adolescents ou jeunes adultes

Les trois études se déroulent à Taiwan ou aux États-Unis (x2) et prévoient de recruter un total de 54 à 264 participants.

La [première étude](#) (NCT05045378) est un essai clinique *randomisé* et à répartition aléatoire qui compare l'efficacité de la kétamine IV à celle du midazolam IV chez des adolescents de 13 à 19 ans atteints de la DRT qui ont reçu un diagnostic de TDC unipolaire ou bipolaire. La kétamine et le midazolam seront administrés aux jours 1 et 3 par voie IV à raison 0,5 mg/kg et 0,045 mg/kg, respectivement. Le paramètre d'intérêt principal est l'évolution de la sévérité de la dépression mesurée par les échelles MADRS, HAMD ou CDRS-R aux jours 1 à 7, puis aux jours 14 et 28. Aucune information n'est donnée sur les autres paramètres qui seront potentiellement évalués.

La [deuxième étude](#) (NCT04592809) est un essai clinique *randomisé* et à répartition aléatoire qui compare l'efficacité de la kétamine IV à celle du midazolam IV chez des adolescents de 13 à 18 ans qui ont reçu un diagnostic de trouble dépressif et qui ont vécu un événement suicidaire récent (tentative de suicide ou idées suicidaires significatives ayant nécessité une évaluation urgente ou une hospitalisation durant les 90 derniers jours). La kétamine et le midazolam seront administrés par voie IV 2 fois par semaine durant 2 semaines à raison 0,5 mg/kg et 0,02 mg/kg, respectivement. Les participants auront ensuite 10 visites de suivi à raison de 1 visite par semaine durant 10 semaines. Le paramètre d'intérêt principal concerne le risque suicidaire durant 12 semaines, défini par une tentative de suicide, ou une visite aux urgences ou hospitalisation en raison d'idées suicidaires. Parmi les paramètres d'intérêt secondaires,

on trouve notamment la sévérité de la dépression, alors que l'évaluation de l'innocuité n'est pas documentée.

La [troisième étude](#) (NCT04763343) est un essai clinique *randomisé* et à répartition aléatoire qui compare l'efficacité de la kétamine IV à celle d'un placebo chez des adolescents et jeunes adultes de 14 à 30 ans hospitalisés après une tentative de suicide et qui ont des idées suicidaires en cours, définies par un score de 6 ou plus sur l'échelle SI (sans DRT). La kétamine sera administrée par voie IV durant 40 minutes à raison de 0,5 mg/kg. Un maximum de six administrations est prévu sur une durée de deux semaines. Par ailleurs les participants des deux groupes participeront à une séance hebdomadaire d'évaluation collaborative de la gestion des idées suicidaires (CAMS). Le paramètre d'intérêt principal est le taux de rémission à la fin du traitement et jusqu'à trois mois après la sortie de l'hôpital. La rémission est définie comme une diminution de 50 % ou plus du score sur l'échelle BSSI et un score inférieur à 4 sur l'échelle SI. Parmi les paramètres d'intérêt secondaires, on trouve notamment le nombre de séances de CAMS nécessaire pour atteindre un état mental durable ou l'évolution du score des idées suicidaires sur l'échelle BSSI, alors que l'évaluation de l'innocuité n'est pas documentée.

Recherche au Québec sur la kétamine

En [novembre 2023](#), le Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS), en partenariat avec le ministère de l'Économie, de l'Innovation et de l'Énergie (MEIE), le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et la compagnie Janssen Inc, a octroyé un financement de 2,2 M\$ pour la création de l'[Alliance en santé mentale du Québec](#) (ASMQ). L'ASMQ regroupe les trois Instituts universitaires en santé mentale du Québec et leurs Centres de recherche respectifs, soit le [Centre de recherche Douglas](#), le [Centre de recherche CERVO](#) et le [Centre de recherche de l'IUSMM](#). L'objectif principal de cette alliance est de réunir les acteurs clés spécialisés en santé mentale et en neuroscience afin d'établir un partage des expertises et des connaissances, via notamment des collectes de données communes, systématiques et pertinentes pour la recherche et l'aspect clinique, mais aussi via le développement et la validation d'outils de mesure qui permettront d'actualiser le rapprochement entre les neurosciences et la santé mentale. Trois grands axes de recherche ont été déterminés pour répondre à ces besoins : la valorisation des données existantes, la collecte de nouvelles données communes, et le développement d'interventions novatrices selon des protocoles communs.

Concernant la collecte de données des personnes traitées par kétamine, les données sont, à ce jour, uniquement colligées dans le dossier médical des personnes et sans centralisation, ce qui est problématique, notamment par rapport aux besoins en matière de pharmacovigilance. Il serait approprié que des registres spécifiques aux différentes techniques (SMTr, ECT, kétamine ou autre) voient le jour, comme c'est le cas en oncologie. Selon certaines parties prenantes, il pourrait être intéressant de colliger des données relatives au profil des personnes qui ont reçu la kétamine, au modèle de traitement offert, aux modalités d'administration, au soutien psychothérapeutique offert, à l'efficacité (évolution de la sévérité des symptômes, réponse ou rémission) et à l'innocuité, y compris les éventuelles histoires de mésusage. Toutefois, la collecte, la

saisie et l'analyse des données cliniques demandent un développement informatique et d'importantes ressources que beaucoup de centres n'ont pas. Selon les parties prenantes consultées, des ressources considérables devraient être déployées pour saisir ces données et en faire le suivi. Idéalement, certains aimeraient voir naître un registre global avec rétroaction aux équipes, tel un système de santé apprenant. Certaines informations risquent aussi d'être difficiles à colliger, par exemple en ce qui concerne l'historique des traitements chez les personnes atteintes d'une DRT de longue date. Par ailleurs, l'application de mesures standardisées pour évaluer la réponse ou l'absence de réponse aux traitements serait pertinente. Certaines parties prenantes ont aussi proposé de mettre en place un système afin que les éléments soient documentés pour un échantillon probabiliste de personnes qui ont recours à la kétamine en contexte de DRT. Bien que l'usage de l'application *Research Electronic Data Capture* ([REDCap™](#)) ait été mentionné pour la création d'un dossier de recherche et la collecte de nouvelles données, cela n'est pas systématique à travers le Québec. Toutefois, les ressources allouées à l'Alliance en santé mentale du Québec (ASMQ) pourraient permettre la centralisation des données associées à l'usage de la kétamine en cas de DRT, via la valorisation des données existantes et surtout la collecte des nouvelles données à venir.

L'ASMQ regroupe plusieurs établissements psychiatriques, et il a été noté par les parties prenantes consultées qu'elle pourrait jouer un rôle dans la collecte de données et l'évaluation de la pratique dans l'usage de la kétamine. Les membres ont aussi discuté de l'utilisation de la kétamine dans un cadre de recherche, soulignant que certains centres, comme le CHUM, ne font pas partie de l'ASMQ, mais mènent néanmoins des recherches importantes. Il a été noté que la collaboration entre différents centres de recherche pourrait être bénéfique pour partager les expériences et les données. La nécessité de mesures standardisées et de la publication des résultats a été soulignée pour assurer une évaluation rigoureuse de l'efficacité et de la sécurité de la kétamine. Ces initiatives offrent un cadre structuré qui pourrait permettre la poursuite d'activités de recherche basées sur la collecte de données réelles en contexte de soins québécois.

ANNEXE IV

Grille délibérative multidimensionnelle soumise au comité délibératif

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION SOCIOCULTURELLE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

- Le trouble dépressif caractérisé touche environ 5,4 % de la population canadienne. De plus, cette pathologie est associée à un risque augmenté de suicide. Bien que plusieurs traitements pharmacologiques de première ligne soient disponibles, environ 21,7 % des personnes aux prises avec cette condition ne répondent pas à au moins deux antidépresseurs de classes différentes. Ces personnes sont alors atteintes d'une dépression dite réfractaire aux traitements (DRT). Chez ces personnes, des combinaisons de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques peuvent être tentées, tout comme des interventions de neuromodulation (p. ex. l'électroconvulsivothérapie [ECT] et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive [SMTr]).
- D'après plusieurs études réalisées au cours des vingt dernières années, plusieurs sociétés savantes spécialisées en psychiatrie se sont prononcées favorablement à propos de la kétamine administrée par voie intraveineuse [IV] pour traiter certains cas de DRT, bien que son usage dans ce contexte soit hors indication.
- Des cliniques d'administration de la kétamine pour traiter la DRT se sont développées dans certains hôpitaux et cliniques médicales privées en Amérique du Nord, y compris au Québec et ailleurs au Canada durant la dernière décennie. Aux États-Unis, le marché des cliniques d'administration de la kétamine est en croissance, avec entre 500 et 750 cliniques actives à l'heure actuelle, et leur rendement était estimé à 3,41 milliards de dollars en 2023 [Megli, 2024; Grand View Research, 2023]. Dans ce pays, l'usage de la kétamine à domicile soulève des inquiétudes quant à la sécurité de cette pratique; en effet, 55 % des personnes qui ont essayé une thérapie à base de kétamine à domicile ont rapporté avoir consommé plus que la dose recommandée. Au Canada, le marché des cliniques privées de perfusion de kétamine est moins bien documenté. Par contre, de telles cliniques semblent bel et bien installées en Ontario, au Québec, en Saskatchewan et en Colombie-Britannique. Il n'est pas clair si ces cliniques privées offrent le traitement à la kétamine pour une administration à domicile.
- La pratique dans des centres hospitaliers universitaires et les centres de soins psychiatriques spécialisés est encadrée par un psychiatre, et la personne se déplace à la clinique externe psychiatrique pour recevoir la kétamine. Cela demeure un traitement d'exception, bien que hors indication, pour lequel une autorisation par le comité de pharmacologie est requise.

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION SOCIOCULTURELLE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

- Aucun pays n'a homologué la kétamine pour le traitement d'appoint de la DRT. Seule l'eskétamine (Spravato^{MC}), un énantiomère S de la kétamine qui s'administre par voie intranasale (IN)⁷³ détient l'indication officielle en santé mentale au Canada. Par contre, dans un avis transmis au ministre en octobre 2020, l'INESSS, tout comme d'autres agences d'évaluation des technologies de la santé, a recommandé de ne pas inscrire l'eskétamine sur les listes de médicaments en raison de sa valeur thérapeutique non démontrée.
- Les propriétés euphoriques, dissociatives et hallucinogènes de la kétamine en font une drogue récréative en vogue, prisée à cause de son profil sécuritaire. Des cas d'expériences cliniques négatives ou de mésusage ont récemment été rapportés au Québec dans les médias traditionnels. Bien qu'il n'y ait pas de portrait juste de l'usage illicite de la kétamine au Québec et au Canada, le marché illicite existe bel et bien. Des données récentes au Royaume-Uni révèlent que le nombre de personnes adultes qui ont reçu un traitement pour un abus d'usage de kétamine est passé de 426 en 2014-2015 à 2 211 en 2022-2023. Une partie de l'approvisionnement illicite provient de laboratoires frauduleux, et l'autre partie provient du détournement du milieu médical via son usage en anesthésie. Au Canada, la kétamine est une drogue contrôlée en vertu de l'Annexe I de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. Ce médicament est donc contrôlé par la pharmacie de l'hôpital, dans un local fermé.
- C'est dans ce contexte, et en raison de l'augmentation du nombre des demandes aux comités de pharmacologie dans divers établissements de santé pour offrir la kétamine à des personnes aux prises avec une DRT, que le Directeur national des services en santé mentale et en psychiatrie légale et la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ont confié à l'INESSS le mandat d'évaluation de la pertinence du recours à la kétamine pour le traitement de la DRT .

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION POPULATIONNELLE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

Prévalence, priorités sociales

- La santé mentale est au cœur des priorités de l'actuel gouvernement. Le Plan d'action interministériel en santé mentale 2022-2026 – S'unir pour un mieux-être collectif vise à favoriser la santé mentale optimale de la population, en plus de faciliter l'accès à des soins et services de qualité pour les personnes aux prises avec des troubles de santé mentale et leurs proches.
- À l'instar de l'OMS, le gouvernement du Canada et celui du Québec reconnaissent que les troubles dépressifs, en constante augmentation depuis quelques décennies, sont une des causes majeures de perte de qualité de vie, de productivité et de décès par suicide.
- Selon Statistiques Canada, la prévalence des troubles dépressifs caractérisés sur 12 mois chez les Canadiens était de 7,6 % en 2022, comparativement à 4,7 % en 2012. Au Québec, en 2022-2023, la prévalence de troubles anxiodépressifs chez les 18 à 64 ans était de 7,9 %.

⁷³ Indiquée chez les adultes qui présentent un trouble dépressif caractérisé et qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts avec des antidépresseurs différents (chacun ayant été administré à une dose et une durée adéquate).

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION POPULATIONNELLE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

- Les personnes souffrant d'un trouble dépressif caractérisé ont au moins 40 % plus de risque que la population générale de mourir prématurément, du fait de problèmes de santé physique dont la prise en charge est souvent négligée, et par suicide. Chez les personnes aux prises avec un trouble dépressif caractérisé, le risque de tentative de suicide est cinq fois plus élevé que dans la population générale. Il est estimé par le CANMAT qu'environ la moitié des suicides au Canada se sont produits chez des personnes souffrant d'un trouble dépressif caractérisé.
- D'après des études observationnelles rétrospectives, il est estimé qu'entre 6 et 55 % des personnes souffrant d'un trouble dépressif caractérisé ne répondront pas aux traitements de première et de deuxième intention. Citant la mise à jour de l'étude STAR*D, réalisée entre 2019 et 2022 aux États-Unis, les psychiatres consultés ont mentionné que seulement un tiers des personnes répondraient au traitement après quatre essais thérapeutiques. Toutefois, ils reconnaissent un biais, considérant qu'ils ne sont pas des cliniciens de première ligne et que les personnes qu'ils traitent sont toutes ou presque des personnes atteintes de la DRT. Certaines parties prenantes ont aussi souligné qu'il y a possiblement une sous-estimation du nombre de cas de DRT (définition stricte) qui sont suivis exclusivement en médecine familiale (avec ou sans soutien psychothérapeutique), et ce, en raison des enjeux d'accès en psychiatrie.

Quel est le tableau clinique de la DRT, ses complications et son pronostic ?

- La dépression réfractaire aux traitements est généralement définie par un échec à au moins deux essais d'antidépresseurs à dose thérapeutique pour une durée adéquate. Cette définition, conforme à celle employée en recherche et par les sociétés savantes, ne tient pas compte des interventions non pharmacologiques ni de l'histoire associée aux essais et aux échecs pharmacologiques (déterminants sociaux, contexte de vie). En pratique, les personnes prises en charge par les psychiatres pour des interventions de 2^e ou 3^e intention ont une dépression hautement réfractaire aux traitements avec un épisode dépressif qui dure depuis de nombreuses années et qui, souvent, ont eu une dizaine d'échecs thérapeutiques.
- Bien que non exhaustifs, les éléments suivants peuvent être un facteur pronostique de la DRT, ou complexifier sa prise en charge :
 - Lien avec le trouble dépressif caractérisé
 - Un trouble dépressif caractérisé sévère au moment du diagnostic
 - Le nombre d'échecs de traitement (psychothérapeutique, traitements pharmacologiques, autres interventions) dans l'épisode dépressif actif
 - La quantité d'épisodes dépressifs antérieurs
 - La faible observance du traitement pharmacologique de l'épisode dépressif actif

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION POPULATIONNELLE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

- Lien avec la condition de santé de la personne
 - La présence de conditions psychiatriques concomitantes (p. ex. composante bipolaire, trouble de la personnalité, trouble lié à l'usage de substances ou d'alcool)
 - La présence de certaines comorbidités physiques qui pourraient complexifier la prise en charge (p. ex. comorbidités cardiaques)
- Lien avec des facteurs sociaux ou l'accès à des ressources
 - La présence de facteurs sociaux sur lesquels la personne a peu de possibilités d'agir
 - La difficulté à accéder, lors de l'épisode dépressif actif, à des ressources psychosociales et communautaires

Quels sont les impacts de la DRT sur la qualité de vie des personnes qui en souffrent, et celle de leurs proches?

- D'après la littérature et les parties prenantes consultées, la DRT peut entraîner plusieurs conséquences pour
 - la personne (p. ex. diminution de la qualité de vie et de l'état fonctionnel [absence au travail, invalidité, perte d'emploi], augmentation des idées suicidaires et des décès par suicide, risque de marginalisation, augmentation de la morbidité générale, apparition ou dégradation de comorbidités physiques [p. ex. obésité, maladie chronique], polymédication)
 - les proches (répercussions sur la proche aidance [p. ex. fardeau émotif, conséquences potentielles sur la vie professionnelle, les finances, les responsabilités familiales et sociales, besoin de ressources psychosociales])
 - le système de santé et de services sociaux (p. ex. visites médicales ou à l'urgence et hospitalisations)

Dans quelle mesure les besoins de santé des personnes qui présentent une DRT sont-ils comblés ou en partie comblés par les traitements pharmacologiques et la neuromodulation (p. ex. SMTr, ECT), et ce, en régions métropolitaines, urbaines et rurales?

- L'accès aux services liés à la santé mentale et à la consommation de substances demeure difficile au Canada. Lorsqu'on les compare aux personnes atteintes d'autres problèmes de santé mentale, les personnes souffrant d'un trouble de l'humeur ou d'un trouble anxieux sont deux fois plus susceptibles d'avoir des besoins en santé mentale non satisfaits. Plus du quart des Canadiens (Québec exclu) qui ont reçu un diagnostic de trouble de l'humeur ou de trouble anxieux ont déclaré en 2018 que leurs besoins en santé mentale n'avaient été que partiellement satisfaits au cours de l'année précédente. Selon le MSSS, en 2022, le nombre de personnes en attente de soins et de services en santé mentale au Québec est en pleine croissance et les besoins ne tendent pas à diminuer. Le traitement du trouble dépressif caractérisé englobe généralement une série d'actions visant le rétablissement de la personne et qui reposent sur un modèle de soins par étapes. Or, à

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION POPULATIONNELLE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

l'instar de ce qui est véhiculé dans les médias, les parties prenantes consultées confirment que l'accès à la psychothérapie est très problématique au Québec, constat que l'INESSS avait fait dès 2018, de même que la Commissaire à la santé et au bien-être en 2016.

- Considérant les données de l'étude STAR*D qui rapportent qu'un tiers des personnes qui ont reçu un diagnostic de trouble dépressif caractérisé développent une DRT, cela correspondrait hypothétiquement à un minimum de 16 000 nouveaux cas par année au Québec. Selon cette même étude, lorsqu'on additionne les échecs thérapeutiques, les chances de réponse à un traitement subséquent diminuent de façon très significative.
- Chez les personnes souffrant de la DRT, des combinaisons de traitements pharmacologiques peuvent être tentées, comme l'électroconvulsivothérapie (ECT) et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr). Toutefois, de l'avis de cliniciens consultés, le tour des options thérapeutiques disponibles pour traiter les personnes aux prises avec une DRT est rapidement fait, laissant ces dernières devant un grand désarroi en cas d'échec.
- L'accès aux services psychiatriques de 2^e et 3^e ligne est ardu dans plusieurs régions. L'accès aux interventions de neuromodulation est hétérogène à travers le Québec; plusieurs régions n'offrent pas ces soins, ou l'accès est difficile (p. ex. ECT non priorisé par le bloc opératoire, machine SMTr non disponible). De l'avis des psychiatres consultés, l'accès aux ECT requiert un important plateau technique qui est très souvent limitatif et qui ne permet pas de répondre aux besoins, d'autant que les besoins d'ECT sont croissants et que la capacité maximale des établissements est déjà atteinte, voire dépassée. Lorsque les interventions de neuromodulation sont disponibles, les listes d'attente de plusieurs semaines sont jugées inacceptables par des parties prenantes consultées, puisque, pour retirer les bienfaits de l'intervention, des personnes doivent recevoir leur traitement sur une base régulière.
- Les personnes aux prises avec une DRT sont réparties partout à travers la province, et pas seulement dans les grands centres urbains où sont offerts des traitements de 2^e et 3^e intention comme la neuromodulation. Le problème de disponibilité des traitements amène parfois les gens à recevoir les traitements de neuromodulation très loin de chez eux, ce qui est coûteux sur le plan financier, mais aussi en matière de bien-être et de confort pour ces personnes qui se trouvent souvent seules entre les traitements. Les longs déplacements (voiture, avion) sont aussi une source significative de GES.

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION CLINIQUE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

Quelle est l'efficacité de la kétamine parentérale chez les personnes atteintes de la DRT?

- 7/8 GPC considèrent la kétamine comme un traitement d'appoint de deuxième intention en DRT en cas d'échec avec les antidépresseurs de première intention. Un guide, publié en 2022, y est défavorable compte tenu de l'état des connaissances au moment de sa rédaction.
- Selon la revue systématique d'études cliniques réalisée par l'INESSS (voir tableaux ci-bas), quelle que soit la durée du traitement (dose unique ou phase de traitement aigu avec des doses multiples en deux à quatre semaines), la kétamine parentérale est efficace à court terme, particulièrement pour réduire la sévérité des symptômes de dépression (niveau de preuve scientifique de très faible à modéré – différents selon le paramètre étudié, la voie d'administration, le nombre de doses, les limites et biais dans les essais cliniques). Selon la littérature rapportant l'expérience de personnes qui ont eu recours à la kétamine en contexte de DRT, et aussi les parties prenantes consultées, bien que la rémission soit une cible cruciale pour réduire le risque de rechute, il s'agit d'une cible plus réaliste en première ligne au stade du trouble dépressif caractérisé pour éviter que la dépression ne devienne réfractaire. La rémission, bien que souhaitable, n'est pas un objectif thérapeutique réaliste pour la population atteinte de la DRT chez qui l'administration de la kétamine sera amorcée. Un rétablissement fonctionnel sans rémission est plutôt ce qui est recherché, car une réduction significative des symptômes peut permettre à certaines personnes de retrouver une vie normale, ou presque, avec un emploi ou toute activité sociale ou de bénévolat qui leur permet de reprendre goût à la vie. Selon les expériences d'usagers trouvées dans la littérature, certains participants ont mentionné avoir eu des réflexions significatives durant la perfusion, qui ont aussi continué de les inspirer avec le temps, même sans rémission; d'autres ont pu utiliser l'expérience de la kétamine pour obtenir une rémission plus durable et revenir à une vie plus socialement engagée et active.
- Le niveau de preuve scientifique concernant la sévérité de la dépression qui est associé à l'usage de la kétamine en doses répétée (phase de traitement aigu) est plus faible (niveau de preuve scientifique faible) comparativement à l'usage en dose unique (niveau de preuve scientifique modéré). Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer quant à une différence d'efficacité entre ces deux modalités de traitement. Malgré un niveau de preuve scientifique supérieur concernant l'usage en dose unique, aucun des psychiatres consultés n'administre la kétamine en dose unique en raison du risque important de rechute. La kétamine est majoritairement administrée sous la forme d'un traitement aigu de 4 à 6 perfusions, à raison de 2 injections par semaine durant 2 à 3 semaines, ce qui est similaire à ce qui est trouvé dans les essais cliniques qui ont étudié cette modalité d'administration. Les modèles d'ordonnances individuelles standardisées (OIS) et de protocoles médicaux sur l'administration de la kétamine IV semblent relativement homogènes au Québec, même s'ils partagent certaines différences selon les contextes locaux. Il y a un partage de protocoles médicaux et de modèles d'OIS entre des centres hospitaliers.
 - Les niveaux de preuve scientifique pour les paramètres étudiés associés à l'usage de la kétamine parentérale autre que par la voie IV sont plus faibles. Par voie IM, le niveau de preuve scientifique est très faible, avec un seul essai comparant la kétamine au fentanyl. Pour la voie SC, le niveau de preuve scientifique est faible avec un seul essai clinique comparant la kétamine au midazolam. Ces différences sont le reflet du nombre, des limites et biais dans les études analysées. Par ailleurs, selon un essai

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION CLINIQUE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

clinique, la kétamine IV à raison de 2 injections/semaine x 3 semaines ne serait pas inférieure aux ECT à raison de 3 séances/semaines x 3 semaines concernant le taux de réponse au cours des 3 jours suivant la phase de traitement aiguë (niveau de preuve scientifique modéré).

- Bien qu'il n'y ait pas de données d'efficacité permettant d'évaluer l'efficacité des traitements de maintien ou l'usage à long terme, une minorité de psychiatres rencontrés administrent la kétamine en traitement de maintien, majoritairement aux deux à quatre semaines durant plusieurs mois, voire années. Un traitement de maintien est parfois offert chez les personnes qui ont répondu au traitement ou qui étaient en rémission à la fin de la phase aiguë. Les administrations de kétamine sont alors espacées de 2 à 4 semaines, mais il est difficile pour une majorité de personnes d'espacer les injections de plus de 2 semaines sans subir une rechute partielle. Selon les psychiatres qui offrent à l'occasion des traitements de maintien, les personnes en rémission, ou avec une très bonne réponse à la suite de la phase de traitement aiguë, ont souvent une rechute partielle après 6 mois ou 1 an. Il est rare d'observer des rémissions soutenues après un an, et certains rechutent complètement. D'ailleurs, dans la littérature rapportant l'expérience d'usagers, certaines personnes qui ont observé un bénéfice qui durait quelques jours seulement ont mentionné qu'elles devaient apprendre à vivre avec des cycles de hauts et de bas (jusqu'à la prochaine perfusion).
- La validité externe est un frein à l'interprétation des données disponibles, car la grande majorité des personnes potentiellement admissibles à la participation aux ECRA est exclue des études en raison de comorbidités psychiatriques. Toutefois, en contexte réel, les personnes atteintes de la DRT ont majoritairement des comorbidités psychiatriques qui sont une des causes de leur résistance aux traitements pharmacologiques. Par ailleurs, les données disponibles proviennent majoritairement d'études de faible ampleur, et une seule étude a été réalisée au Canada.
- Quelle est l'innocuité de la kétamine parentérale chez les personnes atteintes de la DRT? Quels sont les éléments relatifs à la sécurité à considérer dans la prise de décision de recourir à la kétamine en contexte de DRT et les particularités liées à son administration (p. ex. précautions, contre-indications, effets indésirables à surveiller, interactions médicamenteuses les plus significatives)?
 - Les effets indésirables les plus souvent observés à la suite de l'usage de la kétamine en DRT sont la dissociation, l'augmentation de la tension artérielle, la somnolence, les nausées, l'agitation ou l'anxiété. La dissociation tend à diminuer avec la répétition des doses de kétamine. Bien que son usage requière une certaine vigilance et qu'elle soit associée à un profil d'innocuité caractéristique, les effets indésirables rapportés à la suite de l'administration de la kétamine en DRT sont généralement transitoires et d'intensité légère à modéré. Cela est aussi en phase avec ce qui est rapporté dans la littérature concernant l'expérience d'usagers, qui mentionne par ailleurs que certains usagers ont des effets indésirables qui les empêchent de recevoir de multiples traitements. Toutefois, dans l'éventualité où un plus grand nombre de personnes auraient recours à la kétamine, une augmentation de la survenue d'effets indésirables rares serait à anticiper (p. ex. laryngospasme, cystite ulcéreuse).

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION CLINIQUE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

- Pour une prestation de soins sécuritaire, la prise en considération des contre-indications (absolues ou relatives) à l'usage de la kétamine en contexte de DRT est un aspect essentiel de la démarche clinique. Parmi elles, notons les personnes de 18 ans ou moins, les événements vasculaires ou maladies cardiaques récentes, un antécédent d'anévrisme, de l'hypertension intracrânienne, des symptômes psychotiques actifs ou un trouble lié à l'usage de substances actives. Une vigilance particulière est nécessaire chez les personnes âgées ou en cas d'obésité, de grossesse ou d'allaitement.
- Il y a peu d'interactions médicamenteuses avec la kétamine et n'y a pas de contre-indication à l'associer à des antidépresseurs, des benzodiazépines ou d'autres médicaments psychotropes. Parmi les médicaments qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement, notons les benzodiazépines, la naltrexone et des médicaments antagonistes du NMDA. Par ailleurs, la kétamine doit être utilisée avec prudence lorsque les personnes prennent en concomitance d'autres substances telles que les barbituriques, les opioïdes, les anesthésiques et l'alcool.
- De l'avis des parties prenantes consultées, la toxicomanie ou la dépendance à l'alcool sont des facteurs de risque importants de dépression et de résistance aux traitements, mais il est important de ne pas priver ces personnes d'une option de traitement potentiellement efficace. Par ailleurs, l'information transmise aux personnes est trop concise, et il serait pertinent de prendre plus le temps de partager les données disponibles et les incertitudes. Certains usagers sont inquiets de développer une dépendance à la kétamine.
- L'usage de la kétamine parentérale apparaît sécuritaire avec un rapport risque/bénéfice favorable dans un contexte de DRT. Par contre, le suivi des études est généralement court, variant pour la plupart entre une semaine et un mois, et les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'innocuité de la kétamine parentérale à long terme. Les seules données disponibles à long terme proviennent de personnes toxicomanes qui utilisent des formes non pharmacologiques. Il est ainsi difficile de savoir à quelle dose elles sont en réalité exposées et de les mettre en perspective avec l'usage en cas de DRT.
 - Il existe au Québec un marché illicite actif de kétamine et un risque théorique de mésusage. Or, selon les parties prenantes consultées, les personnes souffrant de dépendance recherchent un effet avec des doses beaucoup plus élevées (au moins 20 fois supérieure) que celle administrée dans le contexte de la DRT. Par ailleurs, l'usage de la kétamine dans un milieu encadré et selon une phase de traitement limitée dans le temps mitige le risque de mésusage. L'administration de la kétamine parentérale en milieu hospitalier sur rendez-vous ne permet pas non plus à la personne d'avoir la fiole de kétamine dans ses mains. De plus, peu d'usagers reçoivent des doses de maintien, et il y a une réévaluation de la balance risque-bénéfice avant chaque traitement de maintien. Bien qu'en pratique le mésusage post-traitement ne soit pas documenté, car le suivi est fait par le psychiatre traitant, le mode d'administration et le fait que cela soit réalisé en établissement limitent le risque de dépendance et de mésusage.

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION CLINIQUE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

Quels sont les éléments à considérer dans la prise de décision de recourir à la kétamine en contexte de DRT et les particularités liées à son administration (admissibilité, aspects décisionnels, considérations liées à l'administration, au suivi et à la cessation) ?

- Basée sur la littérature et les parties prenantes consultées, l'admissibilité de la personne à la kétamine en contexte de DRT devrait être déterminée par un psychiatre après une sélection rigoureuse tenant compte, notamment, d'un diagnostic différentiel précis, du nombre d'échecs thérapeutiques durant l'épisode dépressif actuel, de l'accès à une psychothérapie ou aux options de neuromodulation, des déterminants sociaux et du contexte de vie de la personne ainsi que des préférences de la personne après une discussion éclairée. En raison du manque de clarté de la définition de la DRT, l'ouverture de l'accès à la kétamine aux personnes atteintes de la DRT fait craindre par certaines parties prenantes consultées que des cliniciens qui ont une interprétation plus libérale de la définition de la DRT se mettent à administrer le médicament de manière plus permissive, ce qui peut mener à des dérives. Selon les parties prenantes consultées, il est difficile de définir un profil d'utilisateur qui répondrait mieux à un traitement par la kétamine. Cela se précisera au cours des prochaines années, selon l'évolution des connaissances. En raison de la complexité et de la variété des caractéristiques cliniques observées en cas de DRT, la détermination de critères d'admissibilité uniformisés est donc un exercice complexe.
- Selon des parties prenantes consultées, l'information transmise aux personnes pour le consentement et une prise de décision éclairée est trop concise. Il serait pertinent de prendre plus le temps pour partager les données disponibles et les incertitudes afin d'éviter que les personnes ne fondent des espoirs irréalistes concernant l'efficacité de la kétamine. Le fait de ne pas voir d'amélioration à la suite d'un traitement à la kétamine peut amener une profonde déception chez les personnes, selon la littérature rapportant l'expérience d'utilisateurs. Par ailleurs, les usagers ont également des préoccupations quant à l'accompagnement reçu lors du sevrage des médicaments, car ces personnes se sentent souvent laissées à elles-mêmes.
- En amont de l'administration de la kétamine, les GPC et protocoles cliniques consultés recommandent un examen physique de la personne permettant, notamment, de vérifier les signes vitaux et de déterminer le niveau de dépression, de dissociation ou d'idées suicidaires à l'aide d'échelles de mesures validées. Une analyse d'urine et un bilan sanguin sont généralement recommandés avant d'administrer la kétamine, et un ECG peut aussi être réalisé chez des personnes qui ont des antécédents cardiaques. La pratique actuelle des parties prenantes consultées correspond à ce qui est rapporté dans les GPC et les protocoles cliniques retenus.
- Quel que soit le modèle de traitement choisi, la première dose de kétamine est généralement administrée par voie IV à raison de 0,5 mg/kg durant 40 minutes, suivie d'une phase de surveillance de 60-90 min. La voie IV est privilégiée, car elle permet l'arrêt en cours de traitement en présence de malaise ou d'effets indésirables trop importants. Par ailleurs, de l'avis des parties prenantes consultées, les personnes préfèrent généralement la voie IV, car l'effet est plus prévisible d'une administration à une autre. Dans certaines circonstances, bien que le niveau de preuve scientifique soit plus faible, la voie IM est privilégiée pour les doses subséquentes en raison de la facilité d'administration et du fait que cela nécessite moins de ressources et de temps. Par contre, un ajustement posologique est requis pour atteindre la dose équivalente à celle administrée par voie IV.

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION CLINIQUE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

- Après un traitement à la kétamine, la personne doit s'abstenir de conduire et une autre méthode de transport sûre et documentée doit être prévue (p. ex. transports en commun, proche aidant). Concernant la cessation de la thérapie, les documents consultés abordent peu, voire pas du tout, cet aspect. Selon les psychiatres de 3^e ligne consultés, lorsque la décision est prise de cesser les traitements à la kétamine, de concert avec la personne après une discussion éclairée, une coordination étroite avec le psychiatre traitant est prévue pour assurer la mise en place d'un plan de suivi sécuritaire, y compris l'évaluation et l'encadrement appropriés du risque suicidaire de la personne. C'est d'autant plus important pour cette population que ce nouvel échec contribuera au sentiment de désespoir.

Quels sont les différents modèles d'utilisation de la kétamine parentérale en cas de DRT, leurs caractéristiques distinctives (p. ex. approche biomédicale, psychédélique [thérapie assistée à la kétamine], modèle de Montréal [biomédicale et psychédélique])?

- Au Québec et ailleurs, selon l'état actuel des connaissances, la kétamine est majoritairement utilisée dans le cadre d'un modèle biomédical, mais certains favorisent un modèle psychédélique en tant que thérapie assistée en vertu de son effet dissociatif. Un traitement aigu de 4 à 6 administrations durant 2 à 3 semaines est généralement offert, bien que certains milieux prescrivent parfois des traitements de maintien espacés de 2 à 4 semaines qui peuvent durer des mois voire des années. Par contre, cette pratique n'est pas appuyée par des preuves scientifiques, mais plutôt par l'expérience d'experts dans le domaine qui jugent que, dans le modèle biomédical, les données disponibles sont assez préoccupantes en matière de rechute s'il n'y a pas de traitement de maintien.
- Le modèle psychédélique, une pratique innovante dont le niveau de preuve scientifique est encore très faible, est peu instauré au Québec. Dans ce modèle, les effets dissociatifs sont plutôt considérés comme bénéfiques pour l'expérience de la personne. Un accompagnement psychologique aide la personne à accepter l'expérience et à « lâcher prise » durant et après l'administration. La kétamine n'est pas considérée comme une solution à long terme. Ce modèle mise sur l'établissement d'un lien thérapeutique fort et des objectifs de changements comportementaux avant et durant la période du traitement aigu. Une psychothérapie est instaurée durant la phase de traitement aiguë. Une à deux injections par année peuvent parfois être administrées, à condition de poursuivre une psychothérapie.
- Certains centres au Québec misent sur un modèle hybride. Dans ce modèle, afin d'augmenter les chances de réponses rapides et durables, des efforts sont demandés à la personne pour changer certaines de ses habitudes de vie. Le traitement à la kétamine est appuyé par un soutien en psychothérapie.

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION CLINIQUE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

Quelle est la place de la kétamine parentérale dans l'arsenal thérapeutique de la DRT, et comment se compare-t-elle sur le plan des indications, de l'efficacité et de l'innocuité avec d'autres interventions disponibles (p. ex. SMTr, ECT)?

- Le principal mode d'action de la kétamine est l'inhibition du récepteur NMDA dans le cortex cérébral et le système limbique. Parmi les traitements antidépresseurs usuels approuvés par Santé Canada, la kétamine, non homologuée pour traiter le trouble dépressif caractérisé, mais utilisée en cas de DRT, est le seul qui agit sur le récepteur NMDA. Par contre, le mécanisme d'action de la kétamine en cas de dépression demeure incertain chez l'humain. Une des hypothèses est que l'effet dissociatif pourrait contribuer à l'efficacité de la kétamine chez certaines personnes, mais les données scientifiques sont insuffisantes, pour l'instant, pour le confirmer.
 - Les GPC recommandent l'usage de la kétamine comme option de traitement en cas de DRT, sans se prononcer sur la place de la kétamine dans l'arsenal thérapeutique de la DRT par rapport aux traitements de neuromodulation (SMTr ou ECT). Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer quant à une différence d'efficacité entre l'usage de la kétamine parentérale et des séances de SMTr. Par ailleurs, l'équipe de projet n'a pas fait de revue de l'efficacité et de l'innocuité de l'ECT – appréciation par les auteurs des GPC retenus.
- La kétamine est un outil supplémentaire dans l'arsenal du traitement d'une condition complexe chez une personne qui présente une grande souffrance, mais sa position reste à être précisée selon l'évolution des connaissances. D'après les psychiatres consultés, la SMTr, les ECT et la kétamine ne peuvent pas être hiérarchisés. La décision de recourir à l'une de ces options thérapeutiques en cas de DRT repose sur un ensemble de paramètres qui comprennent des composantes cliniques, d'accessibilité ou de préférences de la personne. De l'avis des spécialistes en psychiatrie consultés, la kétamine ne doit pas être offerte dans tous les cas de DRT.
- Les éléments suivants peuvent guider la décision :
 - le niveau de résistance au traitement est un élément clé
 - l'accès aux différentes options (p. ex. neuromodulation, kétamine)
- Les indications des différentes options, les avantages et inconvénients de chacune, l'exposition des risques et des bénéfices à la personne et la prise en considération de ses valeurs et préférences selon la discussion éclairée, etc.

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION ORGANISATIONNELLE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

Concernant l'administration de la kétamine parentérale en cas de DRT en contexte québécois, comment s'insère-t-elle dans le parcours de soins de la personne atteinte, et quel est le mécanisme d'accès à cette pratique? Quels sont les enjeux, obstacles et facilitateurs liés aux ressources humaines, matérielles et logistiques associées à son administration?

Accès, condition pour une prestation de soin optimale et sécuritaire et mesures d'encadrement

- Dans le contexte de la DRT, la kétamine est un traitement de 2^e voire 3^e intention qui, au Québec, est administré principalement dans des établissements de santé offrant des services psychiatriques de 2^e ou 3^e ligne.
- La mise en place d'un tel service dépend notamment de la disponibilité de ressources qui détiennent les compétences requises, de la conformité des pratiques selon les politiques et les normes cliniques en place dans les établissements, des priorités institutionnelles, en conformité ou non, avec les priorités sociales, de la disponibilité de ressources matérielles, et enfin de la disponibilité de professionnels spécialisés en santé mentale pour le suivi et l'optimisation de la thérapie antidépressive, y compris le soutien psychothérapeutique.
- La pénurie de main-d'œuvre en psychiatrie peut nuire à la capacité organisationnelle de mettre en place un tel service à la population hors des centres hospitaliers universitaires. La contribution des IPS-SM, le développement des compétences des psychiatres généralistes pratiquant en région et l'apprentissage virtuel par les pairs pourraient aider à combler des besoins.
- La prescription de médicaments pour des indications non reconnues par les organismes réglementaires, comme la kétamine en contexte de DRT, est un phénomène courant qui tend à répondre à des besoins de santé non comblés. En dehors du cadre réglementaire et évaluatif usuel, des mécanismes d'encadrement de la prescription sont mis en place dans les établissements de santé au Québec sous l'égide du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) et de la pharmacie. Ce mécanisme permet notamment d'offrir des médicaments pour lesquels des preuves scientifiques se sont accumulées au fil des années pour des indications autres que celles autorisées par Santé Canada. Une fois autorisé, le médicament peut être ajouté à la Liste des médicaments de l'établissement comme traitement d'exception.
- La prescription hors indication n'est pas exempte de risques. Il arrive que des événements indésirables non anticipés surviennent, des effets qui peuvent parfois compromettre la sécurité ou la qualité de vie de l'usager. Ces réactions indésirables font partie des déclarations obligatoires des pharmacies d'établissements selon la Loi de Vanessa. Conformément aux politiques des établissements, à partir du 1^{er} décembre 2024, les chefs de départements de pharmacie fourniront mensuellement à l'INESSS, qui tiendra un registre provincial en vertu du projet de loi 15, la liste des médicaments autorisés par le CMDP, un registre complémentaire à celui de la pharmacovigilance tenu par les pharmacies.
- Actuellement, il n'y a pas de politique encadrant la pratique d'usage de la kétamine en contexte de DRT à l'échelle provinciale. Plusieurs guides recommandent que les milieux qui prodiguent une thérapie à la kétamine pour le traitement de la DRT se dotent de politiques de pratique et de lignes directrices cliniques claires pour encadrer son utilisation. Au Québec, les modèles et protocoles d'administration, bien que partageant des

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION ORGANISATIONNELLE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

similarités, sont hétérogènes et adaptés aux contextes locaux. De tels outils sont essentiels afin de répondre aux normes d'exercice pour l'administration sécuritaire d'un médicament dans le respect du code déontologique des infirmières.

Capacité organisationnelle en termes de ressources humaines et matérielles

- L'usage de la kétamine en cas de DRT requiert un milieu clinique spécial et sécuritaire, avec un plateau technique adapté à une administration parentérale qui permet la gestion des effets indésirables et des complications aiguës. Actuellement, la kétamine est administrée à l'hôpital à la patientèle hospitalisée et ambulatoire. Les traitements habituellement donnés en clinique externe de psychiatrie (à l'intérieur de l'hôpital) sont associés à une équipe d'intervention en cas de problèmes. Dans des régions où l'administration est occasionnelle, elle peut être faite en médecine de jour, bien que ce ne soit pas l'idéal, selon des parties prenantes consultées. Enfin, dans les établissements psychiatriques, la kétamine est administrée dans le bloc réservé aux ECT par le même personnel infirmier en psychiatrie.
- L'approche interprofessionnelle avec une équipe spécialisée où chaque professionnel contribue, selon son expertise, à offrir un service optimal est celle préconisée par les parties prenantes consultées. Idéalement, l'équipe est formée d'un ou de psychiatres, d'un pharmacien, d'une ou plusieurs infirmières – formées en santé physique et psychiatrique – et d'un psychothérapeute.
- Pour optimiser l'expérience et réduire les risques d'un *bad trip*, l'environnement dans lequel la kétamine est administrée requiert d'être confortable (chaise inclinable ou civière pour s'allonger), calme et sombre. Une ambiance calme est rassurante facilite une expérience positive corroborée par la littérature concernant l'expérience des usagers. La préparation de la personne à son expérience est très importante, afin de limiter les symptômes dissociatifs.
- Le plateau technique requis pour administrer la kétamine est plus simple que celui des interventions de neuromodulation et il requiert peu de ressources matérielles, mais nécessite un temps de surveillance infirmier plus long que les interventions de neuromodulation. Dans tous les cas, le psychiatre est toujours physiquement proche dans l'établissement pour intervenir en cas de complications ou si la personne ressent des effets dissociatifs ou psychotomimétiques importants, ce qui est recommandé par plusieurs guides de pratique clinique consultés.
- La durée totale du traitement IV est au maximum de 3 h, avec 40 à 60 min d'administration et 60 à 90 min de surveillance du confort, des signes vitaux et des complications postadministration. En administration IM, la durée totale est de 90 min à 120 min au maximum. La capacité d'offrir le service dépend des ressources disponibles. Actuellement, deux à quatre traitements par jour peuvent être réalisés dans les infrastructures des cliniciens consultés, avec deux personnes par infirmier. Lorsque le traitement est donné à des personnes hospitalisées, la capacité est augmentée, car le traitement est administré dans la chambre de l'usager.
- Il y a des listes d'attente pour la kétamine, comme pour les interventions de neuromodulation. Il est anticipé qu'avec la connaissance de ce traitement (kétamine) par les cliniciens de 1^{re} et 2^e ligne la demande pour la thérapie d'appoint à la DRT augmentera. Si les demandes venaient à

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION ORGANISATIONNELLE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

dépasser grandement l'offre, et s'il n'y avait pas plus de ressources, une priorisation encore plus serrée s'avérera nécessaire. Pour ce faire, des critères d'admissibilité minimaux et équitables à travers la province devront être établis.

- Les déplacements que doivent faire les personnes pour recevoir les traitements dont ils ont besoin contribuent aux émissions de GES, en plus de générer des coûts. La possibilité de recevoir un traitement à proximité de son lieu de résidence où les déplacements sont plus courts réduit l'impact environnemental.
- Un soutien en psychothérapie durant et après la thérapie augmente les chances de rémission durable. Toutefois, l'accès à la psychothérapie est très problématique au Québec. Pour pallier les enjeux d'accès, la téléintervention, dont l'efficacité a été démontrée pour la psychothérapie, pourrait être une avenue à explorer, notamment pour des services en région où l'accès est encore plus difficile.

Quels sont les enjeux, obstacles et facilitateurs liés aux ressources humaines, matérielles et logistiques associées à son administration?

Obstacles identifiés

- Niveaux réglementaire et clinico-administratif :
 - Au Canada, l'usage de la kétamine parentérale en cas de DRT est un usage hors indication.
- Niveau institutionnel :
 - Manque de soutien de la direction ou des décideurs;
 - Absence de protocoles ou d'ordonnance individuelle standardisée;
 - Lourdeur administrative associée au regroupement d'établissements (CISSS vs hôpital).
- Niveau des unités/départements :
 - Manque de locaux appropriés;
 - Bloc opératoire qui limite l'accès à l'ECT dans certaines régions;
 - Existence de clinique externe en psychiatrie, en dehors de l'hôpital;
 - Le manque de base de données claires associées à l'usage de la kétamine parentérale en cas de DRT ne permet pas de faire de la pharmacovigilance. Les données de pharmacovigilance sur la kétamine parentérale en dose sous-anesthésique et en contexte de DRT sont mélangées à celles sur la kétamine en anesthésie. Il serait très important de disposer d'un mécanisme de pharmacovigilance permettant de n'avoir que les données relatives aux doses anesthésiques et en contexte de DRT.

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION ORGANISATIONNELLE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

- Niveau de la clinique et des professionnels de la santé :
 - Nécessité de formation pour faire face au roulement de personnel, aussi bien parmi le personnel infirmier que parmi les psychiatres (p. ex. de garde, dépanneur);
 - Besoin de personnel formé pour donner les soins de santé physique.

Facilitateurs identifiés

- Niveau réglementaire et clinico-administratif :
 - L'accès à la kétamine est contrôlé par la pharmacie.
- Niveau institutionnel
 - Bonne collaboration entre les services de psychiatrie en 2^e et 3^e ligne;
 - Existence de services de neuromodulation;
 - Acceptabilité par :
 - Comité de pharmacologie, pharmacien-chef
 - CMDP, DSI
 - Existence de registres sur l'usage de la kétamine – un registre de pharmacovigilance sur la kétamine en cas de DRT serait très utile
- Niveau des unités/départements :
 - Disponibilité de locaux appropriés
- Niveau de la clinique et des professionnels de la santé :
 - Présence de protocoles ou d'ordonnances individuelles standardisés
 - Personnel ou équipe spécialisée ayant les compétences requises en soins psychiatriques et en santé physique
 - Collaboration entre les centres qui administrent de la kétamine, mise en commun, formation par les pairs
 - Existence de cliniques de la douleur qui administrent déjà la kétamine

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION ORGANISATIONNELLE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

Autres enjeux organisationnels

- Approvisionnement en cas de rupture d'inventaire
 - Comme la kétamine a aussi une utilisation en sédation procédurale, en anesthésie et en soins critiques, la gestion des stocks et d'une éventuelle pénurie devra imposer la priorisation de son utilisation, y compris pour les cas de DRT, et nécessitera une collaboration entre les secteurs concernés, car d'autres options existent parfois dans les cas qui ont une indication reconnue et hors indication officielle.

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION ÉCONOMIQUE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

Quels sont l'efficacité* et l'impact budgétaire de l'usage de la kétamine parentérale pour le traitement de la DRT ? *Réponse seulement par la littérature, si possible, car aucun modèle de l'efficacité n'a été réalisé par l'INESSS.

- Aucune étude économique n'a été repérée dans la littérature concernant la comparaison entre la kétamine parentérale et l'ECT, ou la SMTr
- Coût de la kétamine relativement faible (environ 5 \$ pour une personne au poids moyen de 76 kg)
- Certains enjeux économiques ont été reconnus, tels que la facturation à l'acte (temps psychiatre), l'équité d'accès, la pérennité et l'allocation équitable des ressources
- Incertitudes concernant l'impact qu'aurait la mise en place de l'offre sur les autres interventions – la kétamine ne remplace pas nécessairement une autre intervention, mais peut la retarder. Lors de l'usage de la kétamine, des ressources humaines peuvent être employées à d'autres services
- Si pertinence clinique reconnue, anticipation d'une augmentation de l'usage de la kétamine en contexte de DRT au cours des 3-5 prochaines années pour pallier les enjeux d'accès à des interventions de neuromodulation dans plusieurs régions du Québec
- Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire brut

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION ÉCONOMIQUE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

Paramètre	Valeur (valeurs alternatives)	Source
Population admissible au traitement		
Nombre d'usagers qui ont reçu l'électroconvulsivothérapie (ECT)	980, 1 010 et 1 040	Données RAMQ 2014 à 2023 et un taux de croissance de 3,1 % calculé entre 2014 et 2019
Proportion de dépression parmi les traitements d'ECT	75 % (jusqu'à 90 %)	[Lemasson <i>et al.</i> , 2018] et avis d'experts
Utilisation		
Proportion qui utiliserait la kétamine parentérale	17,5 % (10 à 25 %) des cas d'ECT après une dépression	Avis d'experts
Coûts du traitement et autres facteurs d'influence		
Nombre d'administrations	6 (4 à 8)	4 à 6 traitements aigus et 0 à 2 traitements de maintien [Lam <i>et al.</i> , 2024] et données RAMQ
Coût par usager (établissement)	979,23 \$ (570,38 \$ à 2 442,65 \$)	Rapports financiers des établissements de santé du Québec AS471 2023-2024, sous-centre d'activités (SCA) 6332 services d'évaluation et de traitement de 2 ^e et 3 ^e lignes en santé mentale - 18+ et SCA6282 - Hôpital de jour en santé mentale - adulte
Coût pour l'ensemble des traitements (RAMQ, médecin spécialiste)	976,40 \$ (691,40 \$ à 1 261,40 \$)	Manuel des médecins spécialistes de la RAMQ, codes : 08966, 08968, 08967 et 08969

- Données RAMQ – Nombre total de bénéficiaires adultes distincts qui ont eu recours à la kétamine et à l'ECT par année financière entre le 1^{er} avril 2014 et le 31 mars 2024

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Kétamine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ECT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

SYNTHÈSE DES DONNÉES – DIMENSION ÉCONOMIQUE (constats, incertitudes, enjeux éthiques associés)

- Analyse d'impact budgétaire brut de l'administration de la kétamine parentérale pour traiter la dépression réfractaire aux traitements chez l'adulte

	An 1	An 2	An 3	Total
Impact brut				
Établissement	126 000 \$	130 000 \$	134 000 \$	390 000 \$
RAMQ	126 000 \$	129 000 \$	133 000 \$	388 000 \$
Total	252 000 \$	259 000 \$	267 000 \$	778 000 \$
Nombre de personnes	130	130	140	400
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^a			286 000 \$
	Scénario supérieur ^b			2 526 000 \$

a : le scénario inférieur est basé sur les bornes inférieures des valeurs alternatives du tableau des principales hypothèses correspondant à 70 à 80 usagers annuellement, 4 administrations de kétamine parentérale et des coûts moins élevés (établissements et RAMQ)

b : le scénario supérieur s'appuie sur les bornes supérieures basées sur une plus grande utilisation de cette intervention correspondant à 220 à 230 usagers annuellement, 8 administrations de kétamine parentérale et des coûts plus élevés (établissements et RAMQ)

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

