



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

# Psychotropes du futur : de l'imipramine à la kétamine<sup>☆</sup>



*The next psychoactive drugs: From imipramine to ketamine*

P. Carrillo<sup>a,1</sup>, A.-C. Petit<sup>b,c,d,1</sup>, R. Gaillard<sup>b,c,d</sup>, F. Vinckier<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Département de psychiatrie, centre hospitalier le Vinatier, 69678 Bron, France

<sup>b</sup> Université de Paris, 75006 Paris, France

<sup>c</sup> Service hospitalo-universitaire, GHU Paris psychiatrie & neurosciences, 75014 Paris, France

<sup>d</sup> Unité de neuropathologie expérimentale, département santé globale, Institut Pasteur, 75015 Paris, France

Reçu le 15 février 2020 ; accepté le 10 septembre 2020

Disponible sur Internet le 17 septembre 2020

## MOTS CLÉS

Psychiatrie ;  
Dépression ;  
Antidépresseur ;  
Kétamine ;  
Neuro-inflammation

**Résumé** Depuis les années 1950, l'arsenal thérapeutique permettant de lutter contre la dépression s'est considérablement enrichi. De la découverte des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) à celle de la kétamine, ces percées pharmacologiques ont marqué l'histoire de la psychiatrie et guidé la recherche sur la physiopathologie de la dépression, cette pathologie dévastatrice affectant entre 10 et 20 % de la population mondiale. Nous proposons dans cet article une courte revue historique des différentes options thérapeutiques développées au cours du siècle passé et des conséquences qu'ont eu ces innovations. Nous réalisons ensuite un état des lieux de la plus récente de ces découvertes, celle des effets antidépresseurs de la kétamine (et de son énantiomère S, l'eskétamine), spectaculaires de par leur délai d'apparition et leur efficacité même dans les formes les plus résistantes de dépression. De même que la découverte des IMAO et des tricycliques a permis de concevoir une théorie monoaminergique de la dépression, l'étude des mécanismes d'actions de la kétamine pourrait permettre de comprendre le rôle de la transmission glutamatergique ou de la neuro-inflammation dans la neurobiologie de cette pathologie, d'affiner nos connaissances sur sa physiopathologie cognitive ou encore de transformer en profondeur les représentations des cliniciens sur cette maladie.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<sup>☆</sup> Étant donné le contexte sanitaire épidémique lié à la Covid-19 en 2020, la présentation de cette communication en séance à l'Académie a été reportée.

\* Auteur correspondant. Sainte-Anne Hospital, Psychiatry, 1, rue Cabanis, 75014 Paris, France.

Adresse e-mail : [f.vinckier@ch-sainte-anne.fr](mailto:f.vinckier@ch-sainte-anne.fr) (F. Vinckier).

<sup>1</sup> Ces auteurs ont contribué également à ce travail.

**KEYWORDS**

Psychiatry;  
Depression;  
Antidépresseur;  
Kétamine;  
Neuro-inflammation

**Summary** Since the 1950s, the therapeutic arsenal against depression has grown considerably. From the discovery of monoamine oxidase inhibitors (MAOI) to the antidepressant effect of ketamine, these pharmacological breakthroughs made the history of psychiatry. They also guided the research about the pathophysiology of depression, one of the most devastating diseases, which affects between 10 and 20 % of general population. In this article, we offer a short historical review of the various therapeutic options developed over the past century and the consequences of these innovations. We then review the most recent one, ketamine (and its enantiomer S, esketamine). Ketamine's effects are spectacular both in terms of their very short onset time, and because they are observed even in treatment-resistant depression. Just as MAOIs and tricyclic antidepressants allowed the "monoaminergic hypothesis of depression" to emerge, to unravel the mechanisms of ketamine's antidepressant effects should allow the understanding of the role of glutamatergic system, or that of neuro-inflammation, in the neurobiology of depression. Ketamine might also help to refine our understanding of the cognitive pathophysiology of depression, or even to deeply transform the clinical representations about what depression is.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La dépression est l'une des maladies les plus dévastatrices en termes de souffrance humaine, de handicap et de coût pour la société et ce, toutes spécialités médicales confondues. On estime que 19 % des Français de 15 à 75 ans ont vécu, vivent ou vivront une dépression au cours de leur vie ; le suicide est la deuxième cause de décès chez les 15–29 ans et la dépression est d'après l'OMS la première cause d'invalidité dans le monde [1]. Le traitement pharmacologique de la dépression repose aujourd'hui essentiellement sur des molécules ciblant les monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) et notamment sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). La résistance aux antidépresseurs est cependant un phénomène fréquent. On estime ainsi qu'après quatre lignes de traitement, un patient déprimé sur trois est en situation d'échec thérapeutique [2]. La recherche de nouvelles stratégies et de nouveaux psychotropes est donc un enjeu majeur, la découverte des effets antidépresseurs de la kétamine étant sans aucun doute la piste pharmacologique la plus prometteuse à ce jour.

### Perspective historique : une histoire de sérendipité

La découverte des premiers traitements antidépresseurs date des années 1950. Avant cette date, le principal traitement pharmacologique de la dépression était la cure d'opium. Le premier usage du pavot décrit date d'environ 3400 av. J.-C. en Mésopotamie, sous le nom de « Hul Gil » ou plante de la joie [3]. L'opium et ses dérivés comme la teinture d'opium, dont la « recette » a été proposée par le médecin suisse Paracelse (1493–1541) puis améliorée et popularisée par Sydenham (1624–1689) ont été largement utilisés dans la dépression. Hippocrate puis Gallien décrivaient déjà son usage, Thomas de Quincey (1785–1859), l'auteur de « Confessions of an English Opium Eater », débute ses consommations dans le but de soulager des symptômes dépressifs et Kraepelin décrit en 1905 la cure d'opium

dans la prise en charge de la dépression [4]. La cure d'opium était alors une cure quotidienne d'une durée de deux mois, avec une augmentation progressive de la posologie, dont on imagine bien les possibles conséquences addictives.

Comme souvent dans l'histoire de la médecine, c'est une histoire de hasard, favorisé par des esprits bien préparés par leur acuité clinique, qui va révolutionner la prise en charge de la dépression [5]. En effet, les propriétés des deux premières classes de traitements antidépresseurs, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les tricycliques ont été découvertes de façon fortuite. Concernant les IMAO, c'est au sein du Sea View Hospital à New York en 1952 que Selikoff et Robitzek ont les premiers décrit que l'iproniazide, alors utilisé comme antituberculeux, avait pour « effet secondaire » une « stimulation du système nerveux central » plus importante que d'autres molécules proches comme l'isoniazide. Certains patients présentaient une « vitalité accrue », au point de vouloir quitter l'hôpital ou étaient retrouvés en train de danser dans les couloirs malgré leurs lésions pulmonaires. Smith et Kamman virent dans cet effet secondaire un moyen d'aider leurs patients et décrivent les effets euphorisants, d'élévation de l'humeur, de cette molécule [6,7]. La première évaluation des effets de l'iproniazide chez des patients déprimés ne présentant pas de tuberculose fut effectuée en 1957 par Kline, psychiatre au Rockland State Hospital dans l'état de New York [8]. Concernant les tricycliques, c'est au décours de la caractérisation des effets neuroleptiques de la chlorpromazine par Jean Delay et Pierre Deniker que d'autres substances pharmacologiquement proches de cette phénothiazine furent explorées en psychiatrie. L'agent G-22355, future imipramine, avait ainsi été développée comme antihistaminique [5]. Son essai en 1956 chez des patients atteints de schizophrénie fut un échec, induisant même des états d'agitation chez certains patients (encore aujourd'hui, les tricycliques sont déconseillés en première intention dans la dépression survenant dans le cadre d'une psychose du fait du risque de recrudescence délirante). Roland Kuhn, cependant, observa chez trois patients présentant un tableau de

dépression psychotique une amélioration franche de leur état général, et ce en quelques semaines. Il évoqua la possibilité d'effets antidépresseurs propres à cette molécule, qu'il confirma par la suite, ce qui conduisit à la commercialisation de l'imipramine en 1957 [9].

Au-delà de leur efficacité clinique, la découverte des IMAO et des tricycliques fut un pas de géant dans la compréhension de la physiopathologie de la dépression. Si ces molécules furent découvertes par sérendipité, la description de leurs mécanismes neurobiologiques permit d'établir le rôle de la noradrénaline, de la sérotonine, puis plus généralement des monoamines (sérotonine, noradrénaline, dopamine) dans la maladie dépressive. Cette découverte, couplée à celle de la chlorpromazine, entraîna l'apparition de la première véritable théorie neurobiologique d'un trouble psychiatrique, basée sur un déséquilibre ou une déplétion en neurotransmetteurs, et donc l'émergence d'une psychiatrie biologique. Sur le plan thérapeutique, outre la découverte de nouveaux IMAO (phenelzine, tranlycypromine) ou de nouveaux tricycliques (nortriptyline, doxépine, clomipramine entre autres) partageant les effets antidépresseurs des molécules pionnières mais cultivant chacune leur propre spectre d'effets psychocomportementaux, cette révolution de la psychiatrie biologique permit l'apparition d'une nouvelle classe d'antidépresseurs, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS). Loin d'être fortuite, la découverte de la fluoxétine en 1974 par Wong et al. fut directement guidée par la théorie sérotoninergique de la dépression [10]. Leur démarche consista à reproduire de la façon la plus sélective possible l'effet bloqueur de recapture de la sérotonine induit par plusieurs tricycliques, dont la clomipramine. Même si l'on peut discuter du caractère « sélectif » de nombreux ISRS (l'action noradrénergique de la fluoxétine étant par exemple du même ordre de grandeur que celle de la venlafaxine, chef de file des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline – ou IRSNA [11]), cette démarche de construction d'une molécule sur la base d'un rationnel scientifique est également une étape clef dans l'histoire des psychotropes.

## L'effritement du dogme monoaminergique

L'hypothèse monoaminergique de la dépression a dominé les conceptions sur la physiopathologie neurobiologique de la dépression au cours des dernières décennies. Cette hypothèse, qui se décline en plusieurs versions, indique que la dépression serait liée à des anomalies des neurotransmissions sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique, avec par ailleurs des tentatives de mise en correspondance de chacune d'elles avec des dimensions symptomatiques. Par exemple, plusieurs auteurs ont souligné le lien entre anhédonie et transmission dopaminergique. Dans sa version la plus simple, la dépression serait liée à une déplétion en monoamines. Des recherches intensives sur la question dans les années 1960–1970 n'ont pas permis de valider empiriquement cette hypothèse, avec l'obtention de résultats contradictoires (le résultat le plus robuste étant cependant celui d'un plus faible taux de sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien de patients décédés par suicide). Il a alors été suggéré que l'anomalie pourrait résider dans un défaut d'expression des récepteurs aux monoamines

(les résultats étant là encore peu concluants) ou dans la transduction du signal au niveau intracellulaire. Il persiste cependant un hiatus frappant entre la faiblesse des données expérimentales venant confirmer l'hypothèse monoaminergique de la dépression et le fait que l'écrasante majorité des psychotropes utilisés dans cette maladie ciblent, d'une façon ou d'une autre, ces trois neurotransmetteurs. Ce hiatus s'exprime également dans le développement de nouveaux antidépresseurs avec le risque d'une recherche circulaire. Du fait sans doute du succès des antidépresseurs sérotoninergiques (et en particulier de leur bonne tolérance), une partie de la recherche s'est concentrée sur la reproduction des effets de ces molécules. Ainsi, le *screening* de nouvelles molécules antidépressives passe encore aujourd'hui, chez l'animal, par la reproduction d'effets proprement sérotoninergiques ou noradrénergiques plutôt que réellement antidépresseurs : l'archétype de cette démarche étant par exemple le modèle de la souris résignée (temps de nage d'une souris dans l'eau froide ou épreuve de suspension par la queue [12]). Ce piège s'exprime également dans les outils utilisés pour mesurer l'effet de nouvelles molécules en clinique. Ainsi, l'une des échelles les plus utilisées, la MADRS, a été construite en sélectionnant au sein d'une échelle plus large de dépression les items les plus susceptibles de se modifier sous traitement sérotoninergique [13]. Par construction, ces tests sont particulièrement sensibles aux interventions sérotoninergiques et sont donc amenés à privilégier la sélection de molécules agissant via cette neurotransmission.

Par ailleurs, les limites de l'arsenal thérapeutique sont criantes. Même si certaines approches psychothérapeutiques, notamment d'inspiration cognitivo-comportementale, ont montré leur efficacité dans la dépression [14], le traitement de base de la dépression sévère repose sur les antidépresseurs. Cependant, l'effet thérapeutique de ces molécules n'est perçu qu'au bout de 2 à 6 semaines et l'amélioration est lente et progressive, laissant les patients en grande souffrance pendant cette période [15,16]. D'autre part, le taux de rémission est seulement de 33 % après un premier traitement antidépresseur bien conduit et de 67 % après quatre lignes de traitement [17]. Passé la 4<sup>e</sup> ligne de traitement, la probabilité de rémission à une nouvelle ligne de traitement conventionnel est alors inférieure à 10 %. Trente à cinquante pour cent des patients présentent donc une résistance au traitement médicamenteux. Ces échecs successifs conduisent à une chronicisation de la dépression (durée supérieure à 24 mois) dont on sait qu'elle est en soit un facteur de résistance thérapeutique. L'électroconvulsivothérapie (ECT) reste alors le traitement de référence. Il apparaît néanmoins que de nouvelles stratégies sont nécessaires.

## Découverte des effets antidépresseurs de la kétamine

La kétamine est un antagoniste partiel du récepteur NMDA. Elle est utilisée médicalement depuis les années 1970, initialement pour ses propriétés anesthésiques et sédatives puis à plus faible dose dans l'analgésie. Les propriétés antidépressives et suicidolytiques de la kétamine chez l'humain sont explorées depuis les années 2000. John H. Krystal, dernier

auteur de la première publication rapportant les effets antidépresseurs de la kétamine, indique que sa démarche aurait été guidée par une perspective théorique [18]. Alors que son groupe étudiait déjà les effets psychotomimétiques de la kétamine, l'idée aurait germé de l'utiliser pour moduler la transmission glutamatergique au sein du système limbique (quoi que de façon non spécifique puisque le glutamate est ubiquitaire). Ce premier essai randomisé contre placebo sur un petit nombre de patients ( $n=9$ ) mit en évidence des effets antidépresseurs spectaculaires et rapides, présents à deux heures de l'administration et maximum à 24 h [19]. Par la suite, de très nombreuses études ont montré l'efficacité de l'administration intraveineuse de doses sub-anesthésiques de kétamine sur les symptômes dépressifs [18,20–23]. La plupart des études ultérieures ont repris le schéma proposé par Berman et al. en 2000, soit une administration sous forme de perfusion intraveineuse en 40 min à une posologie de 0,5 mg/kg, plus efficace qu'aux posologies inférieures (0,1–0,4 mg/kg) [24]. L'un des points forts du traitement par kétamine est sa rapidité d'action, avec une réponse antidépressive (diminution de 50 % du score de dépression) qui apparaît dans les heures qui suivent l'administration du traitement chez plus de 50 % des patients et à 24 h chez environ 50 à 70 % des patients [25]. La réponse est maintenue après une semaine chez 35 % des patients suite à une administration unique, ce qui a conduit à l'élaboration de protocoles d'administration répétée pour prolonger la réponse [24]. En effet, bien qu'extrêmement rapide, la réponse à la kétamine a une durée limitée dans le temps. L'efficacité de la kétamine a également été démontrée pour le traitement de la dépression bipolaire [26] et de la dépression pharmaco-résistante [27]. Elle semble efficace sur l'ensemble des symptômes dépressifs, incluant les idées suicidaires, classiquement liées à l'intensité de la douleur morale [28]. Les études montrent une réduction du syndrome suicidaire à 2 h et à 24 h suivant la perfusion même après contrôle de l'amélioration de la symptomatologie dépressive [29]. À la posologie de 0,5 mg/kg IV, les concentrations plasmatiques n'entraînent pas une perte de conscience. Les effets indésirables communs pendant une perfusion de kétamine sont l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ainsi que des troubles de la perception à type de distorsions perceptives et dépersonnalisation-déréalisation [30]. Les autres effets indésirables incluent : anxiété, confusion, vertiges, somnolence, euphorie intense, nausée et augmentation du tonus musculaire. La totalité des effets indésirables de la kétamine sont transitoires, avec une normalisation entre 5 min et 4 h après la fin de la perfusion. Si nous ne disposons pas d'études sur les effets au long cours de l'usage de kétamine dans le traitement de la dépression, les données portant sur l'usage répété de la kétamine dans un autre contexte médical (analgésie, anesthésie), souvent à des posologies plus élevées ou dans un contexte de recherche, y compris chez des patients atteints de schizophrénie, montrent que les effets indésirables sont limités [31–33].

Il est à noter que l'énantiomère S de la kétamine racémique, dont l'affinité pour le récepteur glutamatergique NMDA est supérieure à celle de l'énantiomère R a également fait la preuve de son efficacité chez les patients résistants au traitement médicamenteux conventionnel [34]. L'administration adjuvante au traitement antidépresseur

par voie orale (ISRS ou IRSNA) d'eskétamine par voie intranasale a été testée pour la première fois en 2018, avec succès, dans une étude de phase 2 contre placebo menée chez 67 patients souffrant de dépression résistante [35]. Les patients étaient traités au rythme de 2 administrations par semaine pendant 2 semaines, puis toutes les semaines pendant 3 semaines et enfin toutes les 2 semaines pour un total de 11 semaines. Un autre essai de phase 2, portant sur les idées suicidaires et le soulagement rapide de des symptômes dépressifs, a été mené en 2018 chez 68 patients déprimés avec idées suicidaires, avec la démonstration d'un soulagement significatif des idées suicidaires et de la symptomatologie dépressive dès 4 h après la prise du traitement [36]. Une étude de phase 3 à court terme (4 semaines) chez 223 patients présentant une dépression résistante est venue confirmer ces résultats [37], par ailleurs étayés par une étude au long cours portant sur le potentiel thérapeutique de l'eskétamine dans la prévention de la rechute dépressive [35]. Dans cette étude, une réponse stable ou une rémission avait été obtenue après une phase initiale de 4 semaines à 2 administrations par semaine, puis une phase de consolidation à une administration par semaine ou toutes les deux semaines pendant 12 semaines, chez 297 patients présentant une dépression résistante sur les 455 inclus. Au cours de la phase de maintenance, l'eskétamine a diminué le risque de récurrence de 51 % chez les patients en rémission clinique (absence de symptômes dépressifs) et de 70 % chez les patients présentant une réponse mais sans rémission (diminution de 50 % des symptômes). L'utilisation de l'eskétamine par voie intranasale a été autorisée en 2019 par la FDA dans l'indication du traitement et de la prévention de la rechute des dépressions résistantes [38] et a récemment obtenu l'AMM en France. Là encore, les effets de l'eskétamine sont rapides, permettant potentiellement de révolutionner la prise en charge de la dépression, là où de très longues hospitalisations sont nécessaires pour prévenir le risque suicidaire dans l'attente de l'effet des traitements. Les études sur l'eskétamine apportent également la preuve qu'il est possible de maintenir cette stratégie au long cours et non uniquement comme traitement transitoire en attendant l'effet des antidépresseurs.

## Quels mécanismes ?

### Transmission glutamatergique, mais encore ?

La propriété pharmacologique principale de la kétamine est une action d'antagoniste non compétitif du glutamate sur un certain type de récepteur de ce neurotransmetteur, le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Le glutamate est le neurotransmetteur le plus abondant du système nerveux central, où il possède un rôle excitateur, c'est-à-dire qu'il entraîne une activation du neurone post-synaptique recevant le glutamate. Il est impliqué, entre autres, dans la mémorisation et la plasticité neuronale. Deux types de récepteurs ionotropiques au glutamate, NMDA et AMPA ( $\alpha$ -amino-hydroxyl-5-méthyl-4-isoxazolepropionate), ont été décrits et possèdent un rôle important dans la neuroplasticité. Ils sont tous les deux présents dans la synapse glutamatergique au niveau du neurone post-synaptique. Cependant, les récepteurs NMDA ont d'autres localisations,



extra-synaptiques, sur le neurone pré et post-synaptique ainsi que sur les interneurons GABAergiques inhibiteurs présents à proximité de la synapse [39]. Les voies de transduction intracellulaire en aval des récepteurs AMPA et NMDA ont des effets cellulaires différents dans le neurone post-synaptique. Les récepteurs AMPA sont des récepteurs canaux permettant l'échange d'ions sodium et potassium, ils s'activent rapidement à la réception du glutamate, et conduisent à l'activation de voies de signalisation intracellulaire impliquées dans la neurogenèse (BDNF, mTOR). Les récepteurs NMDA, quant à eux, sont activés dans un second temps, lorsque les récepteurs AMPA ont déjà entraîné une première dépolarisation post-synaptique et sont particulièrement impliqués dans les phénomènes de mémorisation. Ce sont des récepteurs canaux laissant passer des ions sodium, potassium mais également calcium. À l'état basal, il existe un courant spontané qui maintient une faible sécrétion tonique de glutamate à partir du neurone pré-synaptique vers les récepteurs NMDA post-synaptiques (mEPSC, miniature excitatory post-synaptic current). La stimulation tonique du récepteur NMDA post-synaptique active l'eEF2 kinase (Eukaryotic Elongation factor 2 kinase), qui inhibe l'eEF2, facteur d'élongation nécessaire à la synthèse des protéines telles que le BDNF, un facteur neurotrophique [40]. D'autre part, l'activation des récepteurs NMDA situés en dehors de la synapse va entraîner des cascades intracellulaires différentes de celles du récepteur AMPA, aboutissant à un effet inverse, notamment sur la voie mTOR. Finalement, la stimulation des récepteurs AMPA va entraîner une augmentation du BDNF, tandis que celle des récepteurs NMDA aura tendance à freiner la production du BDNF et d'un certain nombre de protéines sécrétées en réponse à cette protéine. Le ratio d'activation entre récepteurs AMPA et récepteurs NMDA est donc particulièrement crucial pour le neurone post-synaptique. Par ailleurs, si l'activation des récepteurs NMDA s'avère trop importante, l'entrée massive d'ions calcium a un effet délétère, neurotoxique, sur la cellule [41]. Il est intéressant de noter que deux autres acteurs sont essentiels pour comprendre la modulation de la transmission glutamatergique : les neurones inhibiteurs GABAergiques, qui possèdent eux aussi des récepteurs NMDA, et les cellules gliales, qui constituent avec les neurones le tissu nerveux. Les astrocytes, en particulier, recapturent le glutamate au niveau de la fente synaptique, ce qui permet d'éteindre rapidement le signal et de recycler le glutamate pour entretenir la transmission glutamatergique.

Plusieurs études ont montré que, dans un contexte de dépression, la neuroplasticité est altérée au niveau du cortex cingulaire antérieur et de l'hippocampe, ce qui induit une hypoactivité de ces régions et une baisse de la transmission glutamatergique au niveau des synapses [42]. L'administration de kétamine provoque une augmentation de cette transmission, particulièrement au niveau du cortex cingulaire antérieur. Ce phénomène est tout d'abord la conséquence du blocage des récepteurs NMDA situés sur les interneurons GABAergiques. Ainsi, l'arrêt de la stimulation de ces interneurons permet de lever l'inhibition des neurones glutamatergiques et de libérer du glutamate [43]. Comme les récepteurs NMDA post-synaptiques sont également antagonisés par la kétamine, le glutamate libéré active préférentiellement les récepteurs AMPA post-synaptiques et

déclenche la synthèse de BDNF. Il est important de noter que l'antagonisation des récepteurs AMPA chez les souris annule l'effet antidépresseur de la kétamine. Toujours chez la souris, il a été montré que, dans un contexte de stress chronique entraînant un comportement anxiodépresseur, la densité des épines dendritiques, qui sont les structures portant les synapses, était abaissée. Chez ces souris, dans les 24h suivant l'administration de kétamine, et suite à l'augmentation du taux de BDNF, une repousse des épines dendritiques est observée, en parallèle d'une diminution des symptômes anxiodépresseurs de l'animal [44]. La synaptogenèse est donc puissamment stimulée par la kétamine, et pourrait être impliquée dans ses effets antidépresseurs rapides.

### Récepteur mu-opioïde

Par un curieux détour de l'histoire, l'un des possibles mécanismes d'action de la kétamine nous ramène à la transmission opioïdergique et au récepteur mu-opioïde. Il a ainsi été rapporté que les effets antidépresseurs de la kétamine seraient annihilés par une pré-médication par naltrexone, un antagoniste compétitif du récepteur mu-opioïde [45,46]. Ce résultat a été partiellement répliqué dans un modèle animal, qui montre que le système opioïde serait nécessaire mais non suffisant pour expliquer les effets antidépresseurs de la kétamine [47]. Comme chez l'homme, le blocage du récepteur mu-opioïde antagonisait les effets de la kétamine mais les effets d'une stimulation directe du récepteur mu-opioïde n'étaient pas similaires à ceux produits par la kétamine, et vice-versa. Cette double dissociation est importante puisqu'elle souligne à nouveau et au-delà de l'argument de principe, que l'implication d'une voie neurobiologique n'implique pas nécessairement la reproduction de tous les effets (secondaires ou non) qui lui sont classiquement associés [48]. Ainsi, l'implication du système opioïdergique n'implique pas nécessairement un risque d'accoutumance ou de dépendance, et de fait l'ensemble de la littérature sur la kétamine (et sur l'esketamine) semble très rassurante sur ce point, y compris en cas d'administration répétée et prolongée. Par ailleurs, depuis la publication de ce résultat, plusieurs équipes utilisant la kétamine à visée antidépresseur ont rétrospectivement analysé leurs données et ne semblent pas répliquer (certes en dehors du cadre d'un essai en double aveugle) l'annihilation des effets antidépresseurs après administration d'un antagoniste du récepteur mu-opioïde [49,50].

### Neuro-inflammation

Des altérations du système immunitaire ont été rapportées chez les sujets atteints de dépression : les concentrations plasmatiques de CRP, IL-6, IL 1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  sont augmentées chez ces patients par rapport à la population générale [51,52]. Par ailleurs, la prévalence des troubles dépressifs est plus élevée chez les sujets souffrant de pathologies auto-immunes ou de maladies inflammatoires chroniques. Enfin, il est reconnu que les patients traités par IFN- $\alpha$  sont plus à risque de développer un épisode dépressif caractérisé [53]. Les cytokines produites en périphérie lors d'un état inflammatoire ou infectieux peuvent traverser la bar-

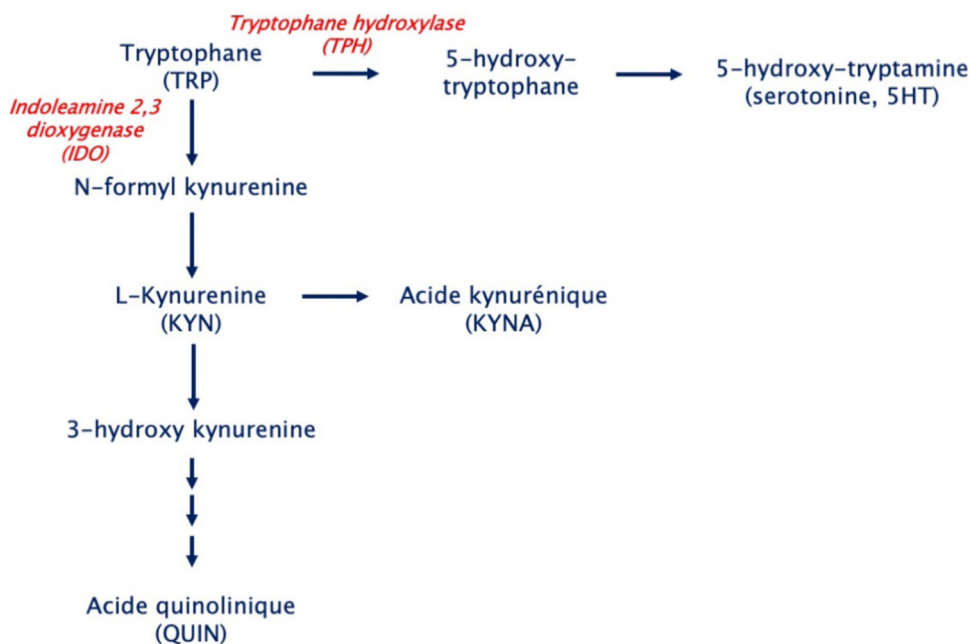


Figure 1 Voie de la kynurénine.

rière hématoencéphalique et affecter les cellules du tissu nerveux, en particulier les astrocytes et les cellules immunitaires résidentes du cerveau : les cellules microgliales. Les cytokines affectent la synthèse des neurotransmetteurs en modifiant le fonctionnement des astrocytes ainsi que l'équilibre entre substances neuroprotectrices et neurotoxiques. Par exemple, l'interféron  $\gamma$  active plusieurs enzymes : la GTP-cyclohydrolase, responsable de la synthèse de BH4 (tétrahydrobioptérine, un cofacteur essentiel pour la synthèse des monoamines) ; l'iNOS, synthase de l'oxyde nitrique ; et l'IDO, indoleamine 2,3-dioxygénase 1, enzyme clé entraînant le détournement du métabolisme du tryptophane vers la voie de la kynurénine. Dans un contexte inflammatoire chronique, la formation prolongée de radicaux libres d'oxygène conduit à une diminution de la BH4 et, par conséquent, de la synthèse des monoamines. D'autre part, l'activation de l'IDO entraîne une augmentation de la production de kynurénine (KYN), ce qui s'accompagne d'une déplétion en sérotonine [54]. La kynurénine est ensuite convertie en acide kynurénique (KYNA) au niveau des astrocytes ou en 3-hydroxy-kynurénine (3HK) puis en acide quinolinique (QUIN) au niveau de la microglie activée [55] (Fig. 1).

Le KYNA a une action protectrice et antioxydante au niveau du système nerveux central et agit comme antagoniste des récepteurs NMDA. A contrario, 3HK et QUIN ont une action neurotoxique : la 3HK agit comme générateur de radicaux libres et inducteur de l'apoptose cellulaire ; le QUIN est agoniste des récepteurs NMDA, inhibe la recapture du glutamate par les astrocytes, endommage la barrière hématoencéphalique et induit l'apoptose cellulaire.

Dans les modèles animaux, l'état inflammatoire peut être induit par l'injection de doses infraseptiques de lipopolysaccharide (LPS), un composant de la surface de certaines bactéries. Cet état inflammatoire est associé à des symptômes anxiodépressifs chez la souris. Plusieurs études [56,57]

retrouvent alors une augmentation des concentrations centrales de 3HK et QUIN par rapport à KYNA. L'inactivation de l'enzyme IDO permet cependant de prévenir chez les souris l'état anxiodépressif, même en présence d'un état inflammatoire. Chez les humains, les études post-mortem chez des patients suicidés ont retrouvé une augmentation des concentrations de QUIN dans le liquide céphalo-rachidien. Steiner et al. [58] ont retrouvé une activation de la microglie avec augmentation de la production de QUIN au niveau du cortex cingulaire antérieur chez des patients déprimés. Les anesthésistes se sont intéressés depuis plusieurs décennies aux propriétés immunomodulatrices de la kétamine. L'utilisation de la kétamine en péri-opératoire garantit un moindre degré d'inflammation systémique chez les patients, avec une diminution des concentrations des cytokines inflammatoires IL-6 et TNF- $\alpha$  [59]. Plusieurs études in vitro ont confirmé l'action anti-inflammatoire de la kétamine au niveau du système nerveux central à travers son action sur les récepteurs TLR (Toll-like receptors) situés à la surface des cellules gliales [60]. Plus récemment, des études ont montré que l'augmentation de QUIN était corrélée aux manifestations dépressives chez les souris et que le traitement préalable par kétamine était en mesure d'empêcher l'apparition de l'état dépressif [61]. Chez des patients déprimés répondeurs à la kétamine, l'augmentation des concentrations de KYNA 24 h après la première perfusion étaient corrélées à l'amélioration des symptômes dépressifs à la fin de la cure [62]. Enfin, dans une approche translationnelle, il a été montré que les cellules microgliales, qui sont activées suite à l'injection de LPS chez la souris, présentent des modifications morphologiques et métaboliques suite à l'administration de kétamine, avec une baisse de la production d'IL6 et une augmentation du ratio KYNA/QUIN. Chez des patients déprimés résistants aux traitements habituels, il a été montré en parallèle qu'un ratio KYNA/QUIN bas avant traitement par kétamine (possiblement révélateur d'un état

neuro-inflammatoire) est associé à un score de dépression abaissé à la fin de la cure, c'est-à-dire à une bonne réponse à la kétamine [63]. Tout ceci suggère que l'action antidépressive de la kétamine passe certes par un antagonisme du récepteur NMDA mais également par une action directe sur les cellules microgliales, modulant ainsi l'état inflammation du système nerveux central.

### Une lecture cognitive ?

Les propriétés psychotomimétiques de la kétamine sont décrites depuis ses premières utilisations chez l'Homme, dans les années 1960 [64]. L'administration de kétamine à des doses infra-anesthésiques induit, chez le sujet sain, des altérations des perceptions corporelles, une désorientation temporelle et spatiale, des impressions et croyances bizarres en lien avec une mauvaise interprétation de la réalité (vécu d'étrangeté, impression d'être menacé, d'être observé, d'être guidé de l'extérieur) mais toujours accompagnés de nombreux doutes, des modifications du cours de la pensée et du discours évocatrices du syndrome de diffluence et, à plus forte dose, des manifestations hallucinatoires [65]. Cet état transitoire, parfaitement réversible à l'arrêt de la perfusion se rapproche cliniquement plus des premiers temps de la psychose (transition psychotique), voire de signes avant-coureurs ou prodromaux, que de la psychose constituée, au cours de laquelle le délire est marqué par sa fixité. Sur le plan cognitif, l'administration de kétamine semble induire une crise de confiance dans les modèles internes [66], avec possiblement une remise en cause des idées les plus ancrées chez les sujets. Il a ainsi été proposé que le phénomène du « k-hole » (dissociation extrême lorsque l'on approche de la dose anesthésique) reproduirait certaines caractéristiques des expériences de mort imminente [67] : ineffabilité, intemporalité, sensation d'être mort et dissocié du corps, sensation d'émerger d'un tunnel vers une vive lumière blanche... Étant donné la capacité de ces expériences à entraîner des modifications psychiques durables chez les individus (changements de personnalité, augmentation de l'estime de soi, augmentation du sens de l'introspection [68]), certains auteurs avaient envisagé une utilisation thérapeutique de la kétamine dans des indications où le patient serait figé dans un état psychique inébranlable, comme le stress post-traumatique ou l'addiction [69]. La première étude contrôlée évaluant l'utilisation de la kétamine dans le traitement de la dépression sera effectuée quelques années plus tard [19]. Cette hypothétique propriété de la kétamine d'induire un état psychique où le sujet peut avoir accès à d'autres schémas de pensée est à rapprocher d'utilisateurs rapportant avoir émergé du « k-hole » avec une conception modifiée de la vie ou d'eux-mêmes. L'expérience de la prise de kétamine pourrait ainsi être associée à une fragilisation et une recontextualisation de représentations antérieures, et à l'exploration de nouvelles options. Cette hypothèse résonne avec l'effet antidépresseur particulièrement frappant de la kétamine, dont on pourrait imaginer que son administration entraîne chez les patients une fragilisation très rapide des représentations cognitives dépressives inflexibles qui caractérisent la maladie.

### Conclusion

La kétamine et l'eskétamine, de par leurs effets rapides et spectaculaires, y compris dans les formes résistantes, constituent à n'en pas douter les molécules les plus prometteuses dans le champ de la dépression depuis l'âge d'or de la psychopharmacologie et la découverte des premiers antidépresseurs. Sa rapidité d'action pourrait permettre de soulager au plus vite des patients qui doivent actuellement endurer l'atroce douleur morale associée à la dépression pendant des semaines voire des mois avant de pouvoir trouver un apaisement. L'antalgie morale ou psychique permise par ces molécules pourraient transformer l'organisation des soins dans la dépression, en permettant une prise en charge plus tournée vers l'ambulatoire, y compris pour des cas parmi les plus sévères. Au-delà de ces considérations qui appartiennent aux psychotropes d'aujourd'hui plus qu'à ceux du futur (l'eskétamine a dès aujourd'hui l'AMM en France, même si son prix n'a pas encore été fixé), la kétamine et l'eskétamine sont à n'en pas douter de formidables leviers pour mieux comprendre les physiopathologies neurobiologique et cognitive de la dépression. Cette compréhension pourrait permettre d'échapper à la sérendipité et de guider la découverte d'autres molécules encore plus efficaces. De fait, de la même manière que la découverte des IMAO et des tricycliques a été le marchepied vers la première théorie neurobiologique de la dépression et l'importance des monoamines, l'apparition de la kétamine a mis un coup de projecteur sur le rôle du système glutamatergique ou sur celui de la neuro-inflammation dans la physiopathologie de cette maladie. Ces molécules et leurs successeurs pourraient par ailleurs conduire à une transformation des représentations de la dépression, chez les patients mais également chez les proches et les soignants. Tous les psychiatres actuels ont appris et expérimenté que les effets antidépresseurs n'apparaissent qu'au bout de plusieurs semaines de traitement, au point d'en faire une propriété inhérente de cet effet psychopharmacologique. De la même manière que les effets extrapyramidaux des neuroleptiques ont longtemps été considérés comme indissociables des effets antipsychotiques, l'effet lent et progressif des antidépresseurs nous a conduit à construire nos représentations de la dépression sur l'idée que celle-ci, par nature, ne pouvait être rapidement guérie ou soulagée. Pour un psychiatre, une amélioration trop rapide de la dépression est souvent synonyme d'un masque posé sur les symptômes ou d'une erreur diagnostique, plutôt que d'une amélioration réelle. Elle est même suspecte car potentiellement annonciatrice d'un passage à l'acte auto-suicidaire, du fait du classique effet cathartique de la décision d'en finir. Certains auteurs ont d'ailleurs formalisé cette idée d'un désapprentissage progressif des représentations dépressives, qui serait permis par le traitement [70]. L'effet rapide de la kétamine et la découverte de molécules aux effets encore plus pérennes pourrait transformer ces représentations et par-là même modifier la stigmatisation que subissent nos patients au quotidien.

### Déclaration de liens d'intérêts

P.C. déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.



A.C.P. conférences : invitations en qualité d'intervenant pour Janssen.

F.V. conférences : invitations en qualité d'intervenant pour les laboratoires Servier, Lundbeck SAS, Otsuka Pharmaceutical SAS, LivaNova. Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) par Otsuka Pharmaceutical SAS, Lundbeck SAS, Janssen. Interventions ponctuelles : activités de conseil pour les laboratoires Servier, LivaNova, Otsuka Pharmaceutical SAS, Recordati.

R.G. a reçu une compensation financière comme membre du bureau scientifique de Janssen, Lundbeck, Roche, Takeda. Il a été consultant et/ou orateur pour Astra Zeneca, Pierre Fabre, Lilly, Otsuka, SANOFI, Servier et a reçu des compensations financières pour cela. Il a reçu un soutien financier pour des travaux de recherche de la part de Servier.

## Références

- [1] Organization WH. "Depression: let's talk" says WHO, as depression tops list of causes of ill health. *Saudi Med J* 2017;38:565.
- [2] Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:449–59.
- [3] Tenore PL. Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy. *J Addict Dis* 2008;27:49–65.
- [4] Kraepelin E. Einführung in die psychiatrische. Klinik: JA Barth; 1916.
- [5] López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des* 2009;15:1563–86.
- [6] Smith JA. The use of the isopropyl derivative of isonicotylhydrazine (marsilid) in the treatment of mental disease; a preliminary report. *Am Pract Dig Treat* 1953;4:519–20.
- [7] Kamman GR, Freeman JG, Lucero RJ. The effect of 1-isonicotinyl 2-isopropyl hydrazide (IHH) on the behavior of long-term mental patients. *J Nervous Ment Dis* 1953;118:391–407.
- [8] Loomer HP, Saunders JC, Kline NS. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc* 1957;8:129–41.
- [9] Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 1958;115:459–64.
- [10] Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, Hauser KL, Molloy BB. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci* 1974;15:471–9.
- [11] Stahl SM, Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press; 2013.
- [12] Dedic N, Walser SM, Deussing JM. Mouse models of depression. In: *Psychiatric Disorders - Trends and Developments*; 2011. p. 185–222. Chapitre 8.
- [13] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
- [14] Mirabel-Sarron C. Les critères d'évaluation des thérapeutiques comportementales et cognitives dans la dépression. *Bull Acad Natl Med* 2010;194:605–15.
- [15] Gaillard R, Léo H, Olié J-P. Douleur psychique: un symptôme ? *Bull Acad Natl Med* 2010;194:567–81.
- [16] Olie E, Guillaume S, Jausse I, Courtet P, Jollant F. Higher psychological pain during a major depressive episode may be a factor of vulnerability to suicidal ideation and act. *J Affect Disord* 2010;120:226–30.
- [17] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1905–17.
- [18] Krystal JH, Abdallah CG, Sanacora G, Charney DS, Duman RS. Ketamine: a paradigm shift for depression research and treatment. *Neuron* 2019;101:774–8.
- [19] Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351–4.
- [20] Kraus C, Lanzenberger R. Ketamine for the treatment of depression. *JAMA Psychiatry* 2017;74:970.
- [21] 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;230:682–8.
- [22] Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, Zarate CA, Kane JM, Bauer M, et al. 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;46:1459–72.
- [23] 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;45:693–704.
- [24] CJTJocp A. Ketamine for depression, 4: in what dose, at what rate, by what route, for how long, and at what frequency? *J Clin Psychiatry* 2017;78:e852–7.
- [25] CJTJocp A. Ketamine for depression, 1: clinical summary of issues related to efficacy, adverse effects, and mechanism of action. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e415–9.
- [26] Parsaik AK, Singh B, Khosh-Chashm D, Mascarenhas SS. Efficacy of ketamine in bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract* 2015;21(6):427–35.
- [27] Kim J, Mierzwinski-Urban M. Ketamine for treatment-resistant depression or post-traumatic stress disorder in various settings: a review of clinical effectiveness, safety, and guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017.
- [28] Conejero I, Olie E, Calati R, Ducasse D, Courtet P. Psychological pain, depression, and suicide: recent evidences and future directions. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:33.
- [29] Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrrough 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* 2017;175:150–8.
- [30] Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2018;5:65–78.
- [31] Perry Jr EB, Cramer JA, Cho HS, Petrakis IL, Karper LP, Genovese A, et al. Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;192:253–60.
- [32] Lahti AC, Warfel D, Michaelidis T, Weiler MA, Frey K, Tamminga CA. Long-term outcome of patients who receive ketamine during research. *Biol Psychiatry* 2001;49:869–75.
- [33] Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:455–67.
- [34] Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, et al. Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2016;80:424–31.
- [35] Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant

- depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:139–48.
- [36] Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2018;175:620–30.
- [37] Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry* 2019;176:428–38.
- [38] FDA. Full Prescribing Information: Intranasal Esketamine (SPRAVATO); 2019.
- [39] Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, et al. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry* 2017;81:886–97.
- [40] Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry* 2018;23:801–11.
- [41] Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. The neurobiology of depression, ketamine and rapid-acting antidepressants: is it glutamate inhibition or activation? *Pharmacol Ther* 2018;190:148–58.
- [42] Salvatore G, Cornwell BR, Colon-Rosario V, Coppola R, Grillon C, Zarate Jr CA, et al. Increased anterior cingulate cortical activity in response to fearful faces: a neurophysiological biomarker that predicts rapid antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry* 2009;65:289–95.
- [43] Gerhard DM, Wohleb ES, Duman RS. Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug Discov Today* 2016;21:454–64.
- [44] Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, et al. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry* 2011;69:754–61.
- [45] Williams NR, Heifets BD, Bentzley BS, Blasey C, Sudheimer KD, Hawkins J, et al. Attenuation of antidepressant and antisuicidal effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Mol Psychiatry* 2019;24:1779–86.
- [46] Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, et al. Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Am J Psychiatry* 2018;175:1205–15.
- [47] Klein ME, Chandra J, Sheriff S, Malinow R. Opioid system is necessary but not sufficient for antidepressant actions of ketamine in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(5):2656–60.
- [48] Sanacora G. Caution against overinterpreting opiate receptor stimulation as mediating antidepressant effects of ketamine. *Am J Psychiatry* 2019;176:249.
- [49] Yoon G, Petrakis IL, Krystal JH. Association of combined naltrexone and ketamine with depressive symptoms in a case series of patients with depression and alcohol use disorder. *JAMA Psychiatry* 2019;76:337–8.
- [50] Marton T, Barnes DE, Wallace A, Woolley JD. Concurrent use of buprenorphine, methadone, or naltrexone does not inhibit ketamine's antidepressant activity. *Biol Psychiatry* 2019;85:e75–6.
- [51] Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2013;150:736–44.
- [52] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732–41.
- [53] Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 2004;56:819–24.
- [54] Myint AM, Kim YK. Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:304–13.
- [55] Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:193–215.
- [56] Garrison AM, Parrott JM, Tunon A, Delgado J, Redus L, O'Connor JC. Kynurenine pathway metabolic balance influences microglia activity: targeting kynurenine monoxygenase to dampen neuroinflammation. *Psychoneuroendocrinology* 2018;94:1–10.
- [57] Corona AW, Norden DM, Skendelas JP, Huang Y, O'Connor JC, Lawson M, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase inhibition attenuates lipopolysaccharide induced persistent microglial activation and depressive-like complications in fractalkine receptor (CX3CR1)-deficient mice. *Brain Behav Immun* 2013;31:134–42.
- [58] Steiner J. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation* 2011;8(94):94–102.
- [59] Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;115:934–43.
- [60] Wu Y, Li W, Zhou C, Lu F, Gao T, Liu Y, et al. Ketamine inhibits lipopolysaccharide-induced astrocytes activation by suppressing TLR4/NF-kB pathway. *Cell Physiol Biochem* 2012;30:609–17.
- [61] Walker AK, Budac DP, Bisulco S, Lee AW, Smith RA, Beenders B, et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:1609–16.
- [62] Zhou Y, Zheng W, Liu W, Wang C, Zhan Y, Li H, et al. Antidepressant effect of repeated ketamine administration on kynurenine pathway metabolites in patients with unipolar and bipolar depression. *Brain Behav Immun* 2018;74:205–12.
- [63] Verdonk F, Petit AC, Abdel-Ahad P, Vinckier F, Jouvion G, de Maricourt P, et al. Microglial production of quinolinic acid as a target and a biomarker of the antidepressant effect of ketamine. *Brain Behav Immun* 2019;81:361–73.
- [64] Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6:279–91.
- [65] Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, et al. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *Br J Psychiatry* 2006;189:173–9.
- [66] Vinckier F, Gaillard R, Palminteri S, Rigoux L, Salvador A, Fornito A, et al. Confidence and psychosis: a neuro-computational account of contingency learning disruption by NMDA blockade. *Mol Psychiatry* 2016;21:946–55.
- [67] Jansen KL. The ketamine model of the near-death experience: a central role for the N-methyl-D-aspartate receptor. *J Near Death Stud* 1997;16:5–26.
- [68] Mauro J. Bright lights, big mystery. *Psychol Today* 1992;54:56–7.
- [69] Strassman RJ. Endogenous ketamine-like compounds and the NDE: if so, so what? *J Near Death Stud* 1997;16:27–41.
- [70] Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry* 2009;195:102–8.