

## InfoPratique

# L'utilisation de kétamine comme traitement des idéations suicidaires: quel rôle pourrait-elle avoir dans notre arsenal thérapeutique et quelle voie d'administration devrait être recommandée ?



**Hong Hao Xu,  
Raphaëlle Dupuis,  
Alexandre Fauchon,  
Meryem Belamri**

étudiants en médecine, université Laval

### **Révisé par :**

D<sup>r</sup> Michel Lucas

D<sup>r</sup> Michel Cauchon

### **Contribution à la prise de décision clinique**

Cette revue systématique de bonne qualité, mais dont les résultats des études sont hétérogènes représente une preuve actualisée soutenant les effets anti-suicidaires de la kétamine à court terme. Toutefois le dosage et la voie d'administration à privilégier de la kétamine nécessitent davantage d'études

### **Référence de l'article**

Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, Rosenblat JD, Rodrigues NB, Carvalho I, et coll., 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. Journal of Psychiatric Research, 2021; 123:57-68

### **Adresse de l'article via Pubmed**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33360864/>

## **Résumé structuré**

### **Objectifs**

Comparer les effets anti-idéation suicidaire (IS) en aiguë après l'administration d'une seule dose de kétamine ou d'eskétamine selon différentes formulations et différentes voies d'administration chez les individus ayant une dépression majeure ou un trouble bipolaire.

### **Conception**

Revue systématique avec méta-analyse

### **Source des données**

4 bases de données ont été utilisées : Pubmed, Medline, Embase et Cochrane, et quelques études provenaient de recherches manuelles. Les articles publiés entre 2012 et 2020 ont été inclus.

Un exemple de mots clés a été présenté où 3 familles de mots étaient utilisées. Le premier citait le nom et la famille du médicament comme « Ketamine » ou « Esketamine ». Le deuxième utilisait des mots relatifs à l'indication recherchée, comme « suicide » ou « suicidal ideation ». Le troisième regroupait les formulations utilisées.

### **Sélection des études**

Deux examinateurs ont sélectionné les études et réglé leur désaccord par consensus. Pour être incluses, les études devaient être des études cliniques randomisées (ECR), à double insu, avec un groupe comparateur utilisant un placebo. Elles devaient étudier l'effet de la kétamine dans les premières 24h post-traitement et devaient être publiées avant le 1er juillet 2020.

Les auteurs ont exclu les études:

- mesurant uniquement l'effet du médicament après 24h
- présentés sous forme de résumé ou de poster
- observationnelles et les essais cliniques ouverts
- ayant des données non publiées
- dont le texte intégral n'était pas disponible.
- portant sur des sous-populations

## **Interventions**

166 études différentes ont été identifiées. 75 ont été exclues par le titre et le résumé et 77 autres ont été refusées par les critères préétablis. 14 ECR dont 9 pouvant être utilisées pour l'analyse quantitative ont été incluses dans la revue systématique, pour un total de 341 patients. 197 ont reçu une dose racémique de kétamine/eskétamine, 58 ont reçu du salin et 123 ont reçu du midazolam. L'utilisation de salin ou de midazolam étaient tous les deux considérés comme un placebo.

L'effet du médicament a été observé à 2h, 4h et 24h post-traitement. Le but de l'étude étant de regarder l'effet sur la réduction d'idéations suicidaires (IS), 7 des 9 études quantitatives utilisaient une échelle à multiples items pour évaluer les IS tandis que 2 études utilisaient une échelle à item unique.

## **Extraction des données**

### Caractéristiques des études

Les patients avaient entre 18 et 65 ans, et 2 ECR évaluaient jusqu'à 80 ans. Tous ont reçu un diagnostic de trouble de l'humeur, comme un trouble dépressif majeur ou un trouble bipolaire. 11 études ont étudié l'effet de la kétamine intraveineuse tandis qu'uniquement 2 études ont utilisé la formulation intranasale. Les voies d'administration orale et intramusculaire n'ont pas été présentées.

### Extraction des données

Les données pour chaque étude ont été calculées selon l'échelle la plus commune. Les auteurs originaux étaient contactés lorsque des informations additionnelles étaient nécessaires.

### Analyse des résultats

Les résultats ont été présentés sous forme de diagramme en forêt. Une méta-régression a été faite pour évaluer les différences entre les ECR. Les « Comprehensive Meta-Analysis » 2.0 et 3.0 (CMA 2.0&3.0) ont été utilisés pour faire l'analyse statistique et l'hétérogénéité a été mesurée par le I<sup>2</sup>. La taille de l'effet a été calculée par le g de Hedge incluant les t-values. 3 groupes étaient formés, soit un  $g < 0.2$  indiquait un effet faible, un g entre 0.2 et 0.8 avait un effet moyen et un  $g > 0.8$  signait un effet important.

Pour contrer les coefficients de corrélations non présents dans certaines études, un coefficient conventionnel de 0.5 a été considéré pour comparer les effets pré et post-médication. L'analyse de sensibilité s'est faite avec les coefficients de corrélation de 0.75 et 0.25.

Le risque de biais a été évalué avec le « Cochrane risk-of-bias tool » qui utilisait 6 biais et classait les ECR selon un risque faible, élevé ou incertain. Un diagramme en entonnoir a permis d'évaluer les biais de publications.

## **Synthèse des données**

Une taille de l'effet sur la réduction d'idéations suicidaires (IS) importante et statistiquement significative est observée pour le traitement kétamine/eskétamine regroupant toutes les formulations pour tous les temps de mesures, en comparaison au groupe témoin, soit de 1.029 (IC 95%: 0.748 – 1.310,  $p < 0.001$ ).

Un effet important est également observé pour l'ensemble des voies d'administration au temps

de 2h, 4h et 24h post-traitement, cependant le résultat à 2h est obtenu uniquement à partir de données de l'administration par la voie IV.

La taille de l'effet sur les idées suicidaires à 4h et 24h post-traitement est large et statistiquement significatif pour la voie IV et IN en comparaison au groupe témoin, avec résultats similaires étant en faveur du traitement. Au temps de 4h, le traitement IV racémique kétamine a une taille d'effet supérieure à l'eskétamine IN, soit 1.66 (IC 95%: 0.409 - 1.923,  $p < 0.001$ ) par rapport à 1.023 (IC 95%: 0.615 - 1.432,  $P < 0.001$ ). Au temps de 24h post-traitement, la formulation IN montre une taille de l'effet supérieure, soit 1.309 (IC 95%: 0.857 - 1.761) par rapport à celle de la voie IV de 1.035 (IC 95%: 0.857 - 1.761,  $p < 0.001$ ).

La majorité des études ont rapporté une réduction notable des scores des IS aux différents temps de mesure chez le groupe traité comparativement au groupe témoin, cependant cette réduction n'était pas toujours statistiquement significative. Une étude a également obtenu des résultats qui diffèrent selon l'échelle IS utilisée.<sup>1</sup>

### **Conclusion des auteurs de l'article**

L'administration d'une unique dose de kétamine intraveineuse ou d'eskétamine intranasale est associée à une diminution « robuste » des pensées suicidaires à 2h, 4h et 24 heures post-traitement.

De futures études sont nécessaires pour adresser les voies d'administration intramusculaire, orale et sublinguale de kétamine et de comparer l'efficacité de l'effet anti-idéation suicidaire des différentes formulations et voies d'administrations.

## **Commentaires**

### **Pertinence de l'étude**

Le taux de suicide au Québec est stable depuis des décennies, mais demeure élevé avec 3 suicides par jour.<sup>2</sup> Les hospitalisations pour tentatives sont en hausse. Ainsi, une solution pour diminuer les envies est nécessaire.<sup>3</sup> Les effets antidépresseurs à action rapide de la kétamine ont été rapportés dans plusieurs ECR, c'est pourquoi on voulait pousser l'étude de cette molécule dans le cadre de cette revue systématique afin d'orienter la décision clinique.

#### *Critique de la méthodologie*

### **Importance des résultats**

La kétamine a mené à une diminution des idées suicidaires statistiquement significative en offrant une taille d'effet globale considérée importante. En analysant les valeurs absolues, on peut voir une supériorité de l'effet de la kétamine à 2h (1,633) en comparaison à 4h (1,096) et à 24h (1,080). Son efficacité à 24h est statistiquement incertaine, avec 4 essais significatifs contre 3 non-significatifs pour la kétamine racémique IV alors que les 2 essais sont non-significatifs pour l'eskétamine.

### **Critique de la méthodologie**

L'étude possédait plusieurs points forts : stratégies de recherche efficaces, bases de données vastes et reconnues, critères d'inclusion valides et critères d'exclusion adéquats, bien qu'un peu trop exclusifs, laissant seulement 9 articles pour l'étude quantitative. Il était pertinent d'évaluer le suicide sur plusieurs plans. Pour la méthode d'analyse à deux évaluateurs, nous aurions apprécié la présence d'un troisième évaluateur pour régler les situations de mésententes, comme pour l'évaluation des biais. Nous apprécions qu'ils aient contacté les auteurs des études pour des clarifications au besoin. Les méthodes utilisées pour l'analyse des ECR étaient efficaces et reconnues. Nous trouvons qu'ils ont jugé trop de biais comme étant à risque « inconnu » et qu'ils ont mal ciblé l'étude en recherchant l'effet de la kétamine sur l'IS, alors qu'on cherchait des données sur son effet sur le comportement suicidaire en aigu.

Les biais de sélections étaient nombreux. Les critères d'exclusion sévères excluaient la majorité des ECR, causant une perte d'information possible. Étant donné qu'aucune étude n'avait rapporté l'effet de la kétamine sublinguale, intramusculaire, sous-cutanée ou orale, ces voies d'administration n'ont pas été mises à l'étude, allant à l'encontre du but d'explorer différentes formulations.

Certains ECR étaient en chassés-croisés faisant en sorte que les résultats sont influencés par les perdus de vue. Pour les biais de publication, les ECR non publiés ont été rejetés, limitant l'information, d'autant plus qu'une asymétrie du funnel plot a été observée, indiquant un biais de publication potentiel.

Pour les biais d'information, le double aveugle a été utilisé pour les limiter. Ils ont analysé les effets de la kétamine à 2h, 4h et à 24h, mais une analyse supplémentaire aurait été pertinente (10h) pour isoler l'effet en aiguë. La plupart des ECR étaient en parallèle, ce qui compare des individus différents entre eux, un possible biais différentiel.

Pour les biais de confusion, on a exclu systématiquement un groupe qui était exposé à des facteurs de risque potentiellement confondants. Le fait que toutes les études n'utilisent pas la solution saline pour le groupe de contrôle peut mener à un biais de confusion. La résistance au traitement et la chronicité de l'IS dans certains cas ont pu rendre une dose de kétamine plus efficace chez certains patients et altérer les résultats.

Une valeur I<sup>2</sup> à travers les 9 essais de 56,82% ( $p = 0.018$ ) suggère une hétérogénéité modérée à élevée, potentiellement attribuable à des disparités quant à : échelles de mesure, groupes témoins, régime de traitement, idéations suicidaires de base et facteurs démographiques. En plus de l'hétérogénéité inter-études, il y avait aussi de l'hétérogénéité intra-étude, puisqu'une étude incluse a rapporté des résultats dont la signification variait dépendant de l'échelle mesurée utilisée. Le modèle à effets aléatoires permet de prendre en compte et de minimiser l'influence de l'hétérogénéité.

L'utilisation des échelles de mesure d'IS à multiples items augmente la validité et la précision l'étude, mais sa précision a été limitée par la méthode d'évaluation des études par 2 évaluateurs, non-idéale en cas de désaccords. La puissance de l'étude est restreinte, avec le groupe expérimental comptant seulement 197 sujets. Une proportion importante des essais inclus (4 sur 9) avait des petits échantillons. La taille d'échantillon du groupe de l'eskétamine IN a été si petite que des comparaisons statistiques n'ont pas pu être faites.

Pour ce qui est de la validité externe, les 9 ECR retenus comprenaient seulement 341 participants, ce qui rend la RS difficilement généralisable. Sur ce total, 8 ECR testaient la kétamine en IV alors qu'une seule évaluait l'intranasale, rendant la généralisation difficile. Cette étude se limitait aux patients avec un trouble d'humeur concomitant, limitant l'application clinique des trouvailles à la population générale, incluant des patients suicidaires sans trouble

d'humeur). Finalement, le profil des patients à l'étude la rend difficilement généralisable à ceux souffrant de maladies chroniques, de cancer ou de troubles de la personnalité.

### Financement de l'étude

L'étude n'a pas nécessité de financement. Toutefois, certains conflits d'intérêts demeurent possibles car deux auteurs ont reçu des subventions de recherche, mais d'une source n'étant pas en conflit. Un des auteurs est directeur médical d'une clinique privée offrant des injections de kétamine pour la dépression, ce qui pourrait entrer en conflit avec l'étude en amplifiant les résultats favorables pour la kétamine.

### Mise en perspective selon l'état des connaissances

3 revues systématiques sur le sujet de l'efficacité de la kétamine chez des patients suicidaires ont été isolées et examinées. La première a rapporté des effets significatifs de la kétamine à 90 minutes, mais incertains à 230 minutes.<sup>4</sup> La deuxième suggère la présence de l'efficacité, mais d'une durée des effets de courte durée.<sup>5</sup> Elle a aussi soulevé une non-supériorité pour l'eskétamine. La troisième a relevé une efficacité seulement pour la kétamine racémique IV et non pour l'eskétamine.<sup>6</sup> Ces trouvailles démontrent donc une cohérence avec notre étude et viennent confirmer ses résultats en appuyant l'efficacité de la kétamine de courte durée.

---

## Références

1. **Murrough et al., 2015** J.W. Murrough, L. Soleimani, K.E. DeWilde, K.A. Collins, K.A. Lapidus, B.M. Iacoviello, M. Lener, M. Kautz, J. Kim, J.B. Stern, R.B. Price, A.M. Perez, J.W. Brallier, G.J. Rodriguez, W.K. Goodman, D.V. Iosifescu, D.S. Charney Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial *Psychol. Med.*, 45 (2015), pp. 3571-3580.
2. Gouvernement du Québec. (31 janvier 2022). La mortalité par suicide est stable, alors que les visites aux urgences bondissent. <https://www.quebec.ca/nouvelles/actualites/details/la-mortalite-par-suicide-est-stable-alors-que-les-visites-aux-urgences-bondissent-37618>
3. Zone 911. (3 février 2020). Statistiques - Légère diminution des taux de suicide et hausse des hospitalisations pour tentative de suicide. <https://zone911.com/divers/28899-statistiques-legere-diminution-des-taux-de-suicide-et-hausse-des-hospitalisations-pour-tentative-de-suicide>
4. Maguire L, Bullard T, Papa L. Ketamine for acute suicidality in the emergency department: A systematic review. *Am J Emerg Med.* 2021;43:54-58. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.088
5. Siegel AN, Di Vincenzo JD, Brietzke E, et al. Antisuicidal and antidepressant effects of ketamine and esketamine in patients with baseline suicidality: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2021;137:426-436. doi:10.1016/j.jpsychires.2021.03.009
6. Hochschild A, Grunebaum MF, Mann JJ. The rapid anti-suicidal ideation effect of ketamine: A systematic review. *Prev Med.* 2021;152(Pt 1):106524. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106524

### Disclaimer:

*All content is provided for information and education and not as a substitute for the advice of a physician. CMA Impact Inc. assumes no responsibility or liability arising from any error or omission or from the use of any information contained herein.*

