



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2022

N°

TITRE DE LA THESE

Impact thérapeutique de la kétamine orale dans la prise en charge des idées suicidaires : une revue systématique de la littérature.

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

07 octobre 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Clémence RAPHANEL

née le 13 juillet 1992

à Chalon-sur-Saône

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2022

N°

TITRE DE LA THESE

Impact thérapeutique de la kétamine orale dans la prise en charge des idées suicidaires : une revue systématique de la littérature.

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le
07 octobre 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Clémence RAPHANEL
née le 13 juillet 1992
à Chalon-sur-Saône

Année Universitaire 2022-2023
au 1^{er} **Septembre 2022**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Moncef	BERHOUMA	Neurochirurgie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
			(Retraite au 1 ^{er} Novembre 2022)
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	TRUC	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
			(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2021 au 31/10/2024)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Julie	BARBERET	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
(Disponibilité)			
M.	Guillaume	BELTRAMO	Pneumologie
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	David	GUILLIER	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
(Disponibilité pour convenances personnelles)			
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Ludwig Serge	AHO GLELE	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	AHOSSI	Odontologie
M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	PINOIT	Pédopsychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale
Mme	Ludivine	ROSSIN	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Professeur TROJAK Benoit
Service d'addictologie, CHU de Dijon

Membres :

Professeur CHAUVET-GELINIER Jean-Christophe
Service de psychiatrie Adulte, CHU de Dijon

Docteur BENETTI Maud-Emilie
Praticien Hospitalier, CHU de Dijon

Docteur GILLET Justin
Praticien Hospitalier, CHS La Chartreuse de Dijon

FRENISY Marie-Claude,
Docteure en psychologie, CHU et CHS la Chartreuse de Dijon

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury, Monsieur le Professeur Benoit TROJAK, pour l'honneur que vous me faites de présider et juger ce travail de thèse qui je l'espère saura vous satisfaire. Pour votre investissement dans l'encadrement des travaux de recherche des internes.

A notre Maître et Directeur de thèse, Monsieur le Docteur Justin GILLET, pour avoir accepté de me soutenir et me diriger dans ce travail de thèse. Pour la confiance que tu m'accordes en tant que chef et collègue depuis le début de mon internat. Pour ton accompagnement clinique et ta rigueur, pour ton humour noir et ton ironie si caractéristique.

A notre Maître et membre du jury, Monsieur le Professeur Jean-Christophe CHAUVET-GELINIER, pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail de thèse et pour votre expertise attentive.

A notre Maître et membre du jury, Madame le Docteur Maud-Emilie BENETTI, pour ton aptitude à gérer les situations psychiatriques de crise avec calme et bienveillance. Pour ton partage clinique et ton soutien durant ce deuxième semestre d'internat aux urgences qui aura été pour moi l'un des plus formateurs. Pour avoir accepté de juger ce travail.

A notre Maître et membre du jury, Madame Marie-Claude FRENISY, pour ta réassurance à mes débuts d'interne. Pour ton humanité et ton dévouement sincère envers les personnes qui t'entourent professionnellement et personnellement. Pour m'avoir embrigadé dans la CUMP et avoir relancé mon attrait pour l'humanitaire. Enfin, pour avoir accepté de juger ce travail de médecine.

A Docteur Marie-Claude VINCENT, pour le partage de votre savoir inégalable dans le domaine de la précarité, votre justesse clinique et votre altruisme qui m'aura permis d'évoluer dès mon premier semestre dans un milieu atypique et riche d'expérience.

A l'équipe ELIPSES, la première, celle qui m'a fait grandir. Pour m'avoir donné le goût du travail d'équipe, sans lequel rien n'est possible en médecine et encore moins en psychiatrie selon moi.

A l'équipe de la POP, à l'équipe de Médecine légale du CHU de Dijon, à l'équipe du SMPR du Centre de détention de la Réunion, pour vos partages de connaissances et pour m'avoir accueillie et intégrée chaleureusement parmi vous.

A tous les chefs et médecins avec qui j'ai eu la chance de travailler durant mon cursus, pour votre encadrement.

A mes co-internes, parce que chacun à votre manière vous m'aurez permis de me questionner et m'ouvrir toujours différemment à cette belle spécialité qu'est la nôtre.

A ma famille mon pilier principal,

A mes parents, pour votre soutien sans faille depuis maintenant plus de 30 ans, pour avoir cru en moi et m'avoir toujours poussé à suivre mes désirs même lorsque ceux-là vous paraissaient fous. Pour votre

sens de l'amour de l'autre, du dévouement, qui nous a permis de grandir et d'évoluer dans un foyer joyeux et dynamique.

Papa, pour les valeurs du travail, l'acharnement et le perfectionnisme que tu nous as inculqués. Merci, car j'ai aujourd'hui la chance de faire un métier qui me passionne.

Maman, pour ton oreille toujours attentive, ta douceur et ta disponibilité. Pour tes sablés qui sont les meilleurs au monde, sans exagération.

Marie, pour ton existence tout simplement, pour être mon binôme le plus sûr dans notre cocon familial, comme à l'autre bout du monde. Parce que tu m'élèves au quotidien en me rappelant de rester humble et simple, et parce que LA photo me fera toujours rire même quand je pleure. « A dmain », ma sœur.

Paul, parce que tu resteras mon frère préféré même si je n'en ai qu'un ! Pour ta force tranquille et ta stabilité, tes épaules sur lesquelles je peux m'appuyer même si tu es le « petit » dernier. *A Camille*, parce qu'à ses côtés tu rayannes.

A vous 4, ma base et mon socle : je vous aime.

A mes grands-parents paternels et maternels, pour votre modèle de santé physique et psychique, de cohésion familiale et d'amour à travers les années.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines, pour nos repas de famille toujours animés, attendus et réguliers et ce, malgré nos vies et obligations respectives.

A ma seconde famille. A nounou Laurence et Eric. A Maé, pour ce rôle de grande sœur que tu as toujours rempli à merveille, à *Bapt* pour ton énergie inépuisable et mon premier semi-marathon à tes côtés. Et à tous les deux pour m'avoir permis de devenir tata de *Tim'* puis marraine de *Lilo*, vos mini vous qui me rendent si fière.

A mes ami(e)s,

A mon trio gagnant avec qui j'ai vécu, je vis et je vivrais je cite « les meilleurs mais aussi les pires moments ». *Ma Mathou*, pour toi qui depuis la P1 a toujours eu le mot pour rire et reconforter, « pétard » quelle amie tu fais! *Ma Flo*, pour tes papilles hors normes, tes grains de beauté en carré et surtout ton amitié sans faille depuis toutes ses années. *Ma Sab*, pour ta force et ton implication que j'admire, au travail comme dans notre amitié. Parce que vous êtes toujours là, merci.

A Ingrid, ma révélation (et mon 2^{ième} directeur de thèse), pour nos échanges professionnels et personnels passionnés et infinis. A ton soutien inébranlable face à mes doutes et mes questionnements existentiels.

A Béranger, mon Barange, en place depuis le collège de notre 1^{er} voyage en Angleterre à ta propre thèse il y a quelques mois. Pour ta grosse voix, ton cœur doux et ton rire communicatif. *A Lucile*, pour votre couple de choc.

A Fanny, ma Lemou, ce surnom si ancien que je ne sais plus d'où il vient. Pour notre amitié d'une solidité à toute épreuve, qui se passe de mot.

A *Mavou*, pour nos années coloc' et ces deux P1 vécues à tes côtés. Pour ta recette de béchamel et ton nez de dragon sans pareil. Pour notre amitié simple et durable. A *Jojo*, la gentillesse incarnée.

A mes *Globetrotteuses*, *Vaness'*, *Mimie* et *Alice*. Pour votre constance en amitié malgré la distance, parce qu'on « aime les gens et qu'on sera toujours bien là où l'on est, lorsqu'on est ensemble ».

A *Lauriane*, pour ta joie de vivre, ta descente hors du commun. Pour la confiance que tu m'accordes au présent comme au futur. A *Gus*, ton futur mari, la crème de la crème.

A *Lydie*, pour nos vacances en duo toujours exceptionnelles grâce à ta présence pétillante.

A tous les numéros 1 de la team médecine : Caloub, Nico, Flo, Guig's et Anais, Clem et Seb, Vincent et Lise, Fab et Flo, Manu et Lucile, Thom' et Lise, Clément, Julien et Emeline, Jeanne et Guillaume, Thib' et Camille, Arthur, Baptiste, Léo Aurel' et Fanny. Pour votre présence en tant que partenaires de soirées, de TOSS, de galas, de vacances dans des lieux de rêves. A ma dernière team bouffe la plus extraordinaire qui soit. Merci à tous d'avoir fait, et de faire encore partie de ce parcours sans fin. Au *Grrr* : *Ré*, *Li*, *Cri*, *Margot*, *Béné* pour ces années partagées et sans qui médecine n'aurait surement pas eu le même goût.

Aux *Chalonnais* et/ou *Dijonnais* : à *Tiff* depuis le bac à sable, à *Juliette* pour tes twerk en amélioration progressive, à *Laura* pour cette classe innée à porter la mèche grise mieux que personne, à *Pol's* pour ta gentillesse naturelle, à *Thib'* pour les parties de belote gagnées à venir.

Aux copains d'enfance, *Valou*, *Jojo* et *Antho*. Pour nos conscrits qui se répètent d'années en années, toujours plus arrosés et ridés. A *Solène*, *Marlo* et *Malo* jamais les dernières pour trinquer.

A mes belles amitiés Réunionnaises, pour vos présences solaires dans ma vie. La coloc du Houmous : *ma victory*, *mon caribou* et *mon Bapou*, *Rim-K* et *Amandine*. A *Lisouille* et *Manoune*, pour nos folles épopées, nos folles plongées et à nos folies futures. Pour ce premier canyon à la RUN avec *Camille*, *Maéva* et le premier d'une longue série avec toi *Raphi*. A *Ines*, mon coño partenaire de danse sans égal et *Jojo* le plus grand bisounours que je connaisse. Merci de vous être rendu indispensable à cette aventure exotique.

A mes colocs au fil des années : *Eléonore*, *Olivier*, *Orlane* et *Quentin*.

A ceux qui sont partis trop tôt mais qui de là-haut m'accompagnent toujours, à toi *Morgane* ma meilleure amie et toi *Romain*, mon cousin.

A mes incroyables relecteurs qui se reconnaîtront. A ceux et celles qui ont traversé ma vie et m'ont apporté un peu d'eux et ont participé au « moi » d'aujourd'hui.

A mes patients qui m'étonnent et me passionnent un peu plus chaque jour.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	14
II.	METHODE :.....	17
1.	Protocole utilisé :.....	17
2.	Stratégie de recherche :.....	17
3.	Critère d'éligibilité :.....	18
4.	Sélection des études :.....	18
III.	RESULTATS.....	20
1.	Caractéristiques de l'échantillon.....	20
2.	Modalités d'évaluation clinique.....	21
3.	Principaux résultats.....	22
4.	Autres résultats.....	24
5.	Tolérance et effets indésirables :.....	25
6.	Hétérogénéité :.....	26
7.	Biais et limites des études :.....	27
IV.	DISCUSSION.....	30
V.	CONCLUSION :.....	33
VI.	BIBLIOGRAPHIE.....	35
VII.	ANNEXES.....	40

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Textes intégraux et justification de l'exclusion 41

Tableau 2 : Résultats principaux 43

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Formules de recherche 40

Figure 2 : Diagramme PRISMA 2020 42

LISTE DES ABREVIATIONS

BDI : Beck Depression Inventory

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

BSSI : Beck Scale for Suicidal Ideation

CADSS : Clinician Administered Dissociative States Scale

CR : Clémence RAPHANEL

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manuel of mental disorders, 5ème édition

ECT : ElectroConvulsivoThérapie

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

HAM-D : HAMilton Depression rating scale

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

IM : IntraMusculaire

IN : IntraNasal

IP : Ingrid PORNET

IS : Idée(s) Suicidaire(s)

IV : IntraVeineuse

JG : Justin GILLET

MADRS : Montgomery-and-Asberg Depression Rating Scale

MDD : Major Depressive Disorder

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

NCT : National Clinical Trial

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis

PICOS : Participant, Intervention, Comparator, Outcome and Study design

QIDS : Quick Inventory of Depressive Symptomatology

SC : Sous-Cutané

SIDAS : Suicidal Ideation Attributes scale

SRA : Suicide Risk Assessment

I. INTRODUCTION

La prise en charge des individus présentant des idées suicidaires (IS) ou ayant fait une tentative de suicide est une problématique centrale apparaissant comme un enjeu majeur de santé publique, notamment en termes de prévention. En effet, le suicide est l'une des principales causes de mortalité dans le monde avec 700 000 décès dénombrés en 2019 (1), chiffre qui devrait augmenter de 50% d'ici 2030, projetant le suicide à la 12^{ème} cause de mortalité mondiale (2). Il est estimé que 90% des suicides sont associés à un trouble psychiatrique dont parmi eux 60% sont consécutifs à des troubles de l'humeur (3,4). En France, le suicide représente plus de 9 200 décès par an, soit un taux de suicide de 12,5 décès pour 100 000 habitants plaçant le taux de notre pays parmi l'un des plus élevés d'Europe (5).

Dans l'optique d'une prévention plus efficiente du suicide et des passages à l'acte auto agressif, il conviendrait de dépister et traiter les idées suicidaires plus précocement. En France, cet objectif fait partie des priorités pour le Ministère chargé de la Santé qui l'a inscrite sur « la feuille de route de santé mentale » en 2018. Elle a été suivie de la mise en œuvre du dispositif Vigilans permettant le maintien du contact avec un individu suicidant et la mise en place du numéro national de prévention du suicide : 3114 (5).

Sur le plan médicamenteux, les traitements par Lithium et Clozapine ont démontrés leur efficacité sur la diminution du risque de suicide chez les individus présentant une pathologie psychiatrique sous-jacente (6,7). De même, les traitements antidépresseurs sont largement utilisés dans la prise en charge des troubles de l'humeur et des idées suicidaires associées. Cependant, le délai d'action peut s'étendre de 2 à 4 semaines selon la molécule utilisée et expose donc le patient à l'aggravation des pensées suicidaires voire à la conduite d'une tentative de suicide ou la mort par suicide (8–10). Dans la majorité des cas, les patients en

crise suicidaire ne sont que rarement hospitalisés sur le long terme. Il apparaît donc nécessaire de rechercher un traitement d'efficacité rapide et permettant une utilisation au domicile.

La kétamine se révèle comme étant une molécule d'intérêt ayant fait et faisant encore actuellement l'objet de nombreuses études en psychiatrie bien qu'elle soit initialement connue pour ses propriétés anesthésiques et antalgiques. La kétamine est un mélange dit racémique de deux énantiomères : la R-kétamine (arkétamine) et la S-kétamine (eskétamine). Il semblerait qu'en bloquant spécifiquement les récepteurs neuronaux N-méthyl-D-aspartate (NMDA) elle favorise la production de glutamate (un neurotransmetteur exciteur), ainsi que l'activité d'un facteur neurotrophique Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (11–13). La kétamine jouerait donc un rôle neuromodulateur glutamatergique permettant l'atténuation des symptômes d'humeur dépressive et les idées suicidaires en agissant sur le cortex préfrontal (14,15).

L'effet thérapeutique de la kétamine à court terme dans la prise en charge d'un épisode dépressif résistant, ainsi que dans les idées suicidaires, a été largement étudié et démontré (16,17) par voie intraveineuse (IV) (18–21) et intranasale (IN) (22–24). En 2019, l'usage d'un spray nasal à base d'eskétamine a été autorisé par la Food and Drug Administration américaine pour le traitement de la dépression résistante. Outre ces deux voies principales d'administration, les voies intramusculaire (IM), sous-cutané (SC) (25) et orale ont été examinées. Cette dernière a retenu notre attention pour des raisons à la fois d'acceptabilité par le patient concernant le caractère invasif ou non de la voie d'administration et de la tolérance du traitement à court ou long terme. A ce jour, deux revues (Schoevers et al 2016, Rosenblat et al 2019) (26,27) et quelques études contrôlées (28–30) ont décrit l'efficacité antidépressive de la kétamine orale. Récemment, il a été suggéré que la neuropathologie de

la suicidalité pourrait être indépendante de celle des troubles dépressifs (31) et donc que la kétamine pourrait réduire les idées suicidaires en partie indépendamment de son effet sur les symptômes dépressifs (32,33).

Au regard de l'ensemble de ces éléments scientifiques, il nous a paru intéressant d'explorer dans un travail de revue de la littérature les données existantes concernant l'usage de la kétamine orale et son impact thérapeutique sur les idéations suicidaires.

II. METHODE :

1. *Protocole utilisé :*

Un travail de réflexion est effectué en amont de la recherche afin de définir les critères d'inclusion des études de notre revue. La démarche PICOS (Participant, Intervention, Comparator, Outcome, and Study design) structure notre recherche.

Les populations étudiées sont les adultes majeurs, homme ou femme, qui présentent des idées suicidaires chroniques ou aiguës dans un contexte de pathologie psychiatrique ou non.

L'intervention est l'usage de la kétamine sous forme orale, en dose unique ou répétée, contre placebo, contre un autre traitement médicamenteux ou non médicamenteux ou en l'absence de comparateur.

Le critère de jugement principal ou secondaire est l'efficacité de la kétamine, c'est-à-dire la diminution voire la disparition des idées suicidaires.

Au vu du nombre d'étude relativement peu nombreuse et afin d'avoir un niveau de preuve satisfaisant pour notre revue, nous sélectionnons uniquement les essais cliniques : randomisés ou non, contrôlés ou non, en double, simple aveugle ou « open label » ainsi que les essais pilotes.

2. *Stratégie de recherche :*

Notre revue de la littérature conformément au « Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses » (PRISMA) (34) est menée sur quatre bases de données scientifiques : MEDline via Pubmed, Cochrane, PsycINFO via Ovid et Embase. Elles ont été consultées depuis leur création à avril 2022 inclus.

Les mots clés principaux sont sélectionnés à partir du thésaurus biomédical de référence (Mesh Term sur Inserm) (35) et de mots clés spécifiques (All fields). Afin de cibler les idées

suicidaires et comportements à visée suicidaire, les mots clés utilisés sont : « suicidal ideations » « attempted suicide » et « suicidal behavior ». Concernant le traitement qui nous intéresse dans ce travail nous choisissons le terme « kétamine ». Les formules sont détaillées en Figure 1 des annexes.

3. **Critère d'éligibilité :**

Les articles sont inclus s'ils ont été publiés jusqu'à la date du 30 avril 2022, en anglais ou en français, sous la forme d'essais cliniques traitant de l'usage de la kétamine orale dans la prise en soin des idées suicidaires. Nous retenons pour la lecture du texte intégral les études traitant de la kétamine et ne précisant pas le mode d'administration, ou les études ciblant la prise en charge d'une pathologie psychiatrique sans préciser la présence d'idéations suicidaires si l'échelle d'évaluation utilisée comprend un item d'évaluation des idées suicidaires (Montgomery-and-Asberg Depression Rating Scale MADRS item 10 (36), Hamilton Depression Rating scale HAM-D ou HDRS item 3 (37,38), Beck Depression Inventory BDI item 9 (39), Quick Inventory of Depressive Symptomatology QIDS item 12 (40)). Nous excluons les populations spécifiques telles que les militaires et les femmes enceintes afin d'éviter un biais de sélection ainsi que les populations toxicomanes au vu du caractère addictogène de la kétamine. Pour finir nous excluons les études rétrospectives, les études de cas, les « charts review », les revues systématiques de la littérature et les méta-analyses.

4. **Sélection des études :**

Après avoir établi notre stratégie de recherche et les critères d'éligibilité des articles de notre revue de la littérature, l'ensemble des articles trouvés par le biais des algorithmes précédemment cités sont importés sur le logiciel de gestion bibliographique « Zotero » (41). Ils sont ensuite transférés dans l'application web « Rayyan » (42) afin d'être examinés

indépendamment par deux lecteurs (IP, CR) à partir de leurs titres et résumés. Les désaccords sont résolus par un troisième examinateur (JG). Enfin, les manuscrits complets des articles sélectionnés sont lus intégralement afin de confirmer ou non leur conformité aux critères d'inclusion. Dans le cas contraire ils sont exclus.

III. RESULTATS

L'ensemble des résultats sont consultables dans le Tableau 2 des annexes.

1. *Caractéristiques de l'échantillon*

En utilisant les méthodes décrites ci-dessus sur les quatre bases de données scientifiques (MEDline, Cochrane, PsychINFO et Embase), nous identifions au total 1503 articles. Nous obtenons 1323 articles après élimination des doublons. Finalement, après lecture des titres et résumés nous sélectionnons 13 articles à lire en intégralité. Durant cette étape nous excluons 5 articles : l'un non publié (nous avons contacté l'auteur mais ce dernier n'a pas répondu à notre demande), l'un encore en cours de réalisation et trois étant des protocoles d'études préalablement référencés (même numéro : National Clinical Trial NCT) donc considérés comme des doublons. Nous avons ajouté une étude supplémentaire sans utiliser la formule mais répondant aux critères d'inclusion pour la lecture du texte intégral (**Scott A. Irwin et Al, 2013**). Finalement, seuls 3 articles publiés entre 2013 et 2021 sont inclus définitivement dans notre travail de revue de la littérature après la lecture complète des études (43–45). En effet parmi les 9 textes intégraux sélectionnés initialement, 6 sont exclus. Les justifications d'exclusion sont résumées dans le Tableau 1 des annexes : soit la kétamine est administrée par voie IV, soit l'évolution des idées suicidaires n'est pas évaluée malgré l'usage des échelles HDRS et MADRS, soit le recrutement est encore en cours. Les différentes phases de ce travail de tri sont illustrées dans le diagramme PRISMA (34) en Figure 2 des annexes.

Au total, 85 individus dont 55,3 % de femmes (n=47) et 44,7% d'hommes (n=38) sont inclus dans l'ensemble des 3 études menées aux États-Unis, en Australie et en Iran. Deux des études incluses étudiaient la réduction ou l'évolution des idées suicidaires comme critère de jugement principal (**Can et Al, Kheirabadi et Al**) et l'une comme critère de jugement secondaire (**Irwin et Al**). Deux essais étudient la kétamine sans comparateur (**Irwin et Al, Can**

et Al). Le troisième compare la kétamine orale à l'électroconvulsivothérapie (ECT) et à la kétamine IM (**Kheirabadi et Al**).

Dans le travail de **Can et Al**, tous les participants doivent présenter comme symptôme principal « a chronic suicidality » définie comme l'existence d'idées suicidaires (variable en intensité, continue ou intermittente) durant une période de quelques mois à quelques années. Les participants sont inclus si le score sur l'échelle « Beck Scale for Suicidal Ideation » (BSS) est supérieur ou égal à 6. De plus, l'ensemble de l'échantillon présente les critères diagnostic du « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders » 5^{ème} édition (DSM 5) d'un épisode dépressif caractérisé dont 87% (n=28) comme diagnostic principal. **Pour Kheirabadi et Al**, le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé à partir des critères diagnostic du DSM 5 doit être associé à au moins l'un des symptômes/caractéristiques suivants : idée suicidaire, résistance au traitement, sévérité importante et agitation. Chez **Irwin et Al**, l'échantillon présente des symptômes de dépression simple ou associés à des symptômes anxieux avec un score sur l'échelle « Hospital Anxiety and Depression Scale » (HADS) supérieur ou égal à 15 ou un score sur les sous-échelle HADS supérieur ou égal à 8.

Dans chacune des trois études les traitements habituels sont poursuivis, la kétamine n'ayant pas d'interaction majeure avec les antidépresseurs (46).

2. ***Modalités d'évaluation clinique***

L'instrument de recherche clinique principal utilisé (**Kheirabadi et Al, Can et Al**) pour quantifier et évaluer l'idéation suicidaire est la « Beck Scale for Suicidal Ideation » (BSSI), un auto-questionnaire de 21 items évalués sur une échelle de 0 à 2 (47,48). Elle permet de faire préciser au patient les raisons de vivre ou mourir, la durée et la fréquence des idéations suicidaires, le degré de préparation et l'anticipation du passage à l'acte auto-agressif notamment. **Irwin et Al** évalue le risque suicidaire « Suicide Risk Assessment » (SRA) durant le

temps d'un entretien psychiatrique complet tiré du « Mini International Neuropsychiatric Interview » (MINI) (49).

Can et Al utilise une seconde échelle d'auto-évaluation en 5 points pour le critère de jugement secondaire, la « Suicidal Ideation Attributes Scale » (SIDAS) (50). Elle évalue différents aspects de l'idéation suicidaire : la fréquence, la capacité de l'individu à contrôler ses pensées, l'imminence d'une tentative (de 0= pas proche du tout à 10= j'ai fait une tentative de suicide), la détresse ressentie et l'interférence avec les activités quotidiennes.

Chacune des 3 études incluses dans notre travail s'intéresse, au-delà de l'effet anti-suicidaire de la kétamine orale, à son effet antidépresseur et/ou anxiolytique. Pour l'évaluation, **Irwin et Al** utilisent l'échelle « Hospital Anxiety and Depression Scale » (HADS) (51), **Kheirabadi et Al** l'échelle HDRS, **Can et Al** la MADRS.

3. *Principaux résultats*

Le type de kétamine utilisée dans les 3 études est la forme racémique, mélange des énantiomères R et S.

Kheirabadi et Al étudient l'efficacité d'une administration répétée de kétamine orale (1 mg/kg) contre la kétamine IM (0,5 mg/kg) et contre l'ECT. Les résultats objectivent une diminution significative des scores BSSI ($p < 0,001$) dans les 3 groupes d'intervention. Les effets anti-suicidaires de la kétamine orale sont donc les mêmes que ceux de l'ECT. Pour la kétamine orale au préalable de l'intervention, le score BSSI est de 8 (± 4.19) pour un score en fin d'intervention de 1.25 (± 1.13). Les effets se sont poursuivis à une semaine post-intervention (1.83 ± 1.17) et à un mois post-intervention (3.75 ± 2.9). **Kheirabadi et Al** soulignent une diminution significative des idéations suicidaires par rapport à l'ECT dans les groupes de la

kétamine orale et de la kétamine IM à deux moments de l'intervention : évaluation à 24h et 2 semaines après la première administration. Ces résultats seraient en faveur de la supériorité de l'effet anti-suicidaire de la kétamine par rapport à l'ECT. Dans les 3 groupes, **Kheirabadi et Al** remarquent que la réduction la plus importante du score de la BSSI se produit 24h après la première intervention.

Dans l'étude de **Can et Al**, la dose initiale de kétamine est de 0,5 mg/kg, puis elle est augmentée de 0,2-0,5 mg/kg ou diminuée de 0,2-0,7 mg/kg après chaque phase de traitement, en fonction de la tolérance du patient. Au sixième traitement la dose maximale est de 3,0 mg/kg. Les évaluations cliniques sont effectuées lors de 3 temps principaux : la phase pré-kétamine (2 semaines avant le début de l'étude), la phase post-kétamine (semaine 6, après 6 semaines d'intervention) et la phase de suivi (semaine 10, après 4 semaines de suivi post-intervention). **Can et Al** rapportent une diminution significative du score BSSI moyen aux temps d'évaluation post-kétamine ($5,6 \pm 7,6$) et de suivi ($9,1 \pm 8,2$) en comparaison au temps d'évaluation pré-kétamine ($20,0 \pm 4,7$). Ces résultats sont confirmés par une analyse statistique validant le caractère significatif en fonction de l'effet principal « temps » ($p < 0,001$). **Can et Al** constatent que le score BSSI moyen à la phase d'évaluation du suivi est toujours inférieur à 50% par rapport à la phase pré-kétamine malgré une augmentation significative de ce dernier entre la phase post-kétamine et le suivi ($p < 0,05$). Leur étude précise que la proportion de répondeurs « simples » (phase pré-kétamine à post-kétamine) est de 69%, et celle de répondeurs « prolongés » (phase de suivi) de 50 %.

Dans l'évaluation d'un second critère de jugement, **Can et Al** mettent en évidence une évolution significative des scores SIDAS évalués au temps de pré-kétamine et de suivi. Ils

notent une diminution du score de 26,7 (\pm 8.7) à 17,2 (\pm 8.2) ($p < 0,001$), représentant une variation nette « d'idées suicidaires élevées » à « idées suicidaires faibles ».

En revanche **Irwin et Al** ne rapportent pas de diminution significative du risque suicidaire à l'évaluation du SRA après l'administration orale de kétamine.

4. **Autres résultats**

L'intérêt thérapeutique de la kétamine orale sur les symptômes d'anxiété est souligné par **Irwin et Al**. Ils montrent une diminution significative d'au moins 30 % ($p < 0,001$) du score HADS chez 100% des individus ($n=8$) ayant terminés le traitement. Concernant les symptômes dépressifs, les scores HADS aux jours 14, 21 et 28 sont significativement inférieurs à ceux du début de l'étude. Tant pour les symptômes d'anxiété que dépressifs, la réponse clinique après l'administration de la kétamine orale est maintenue jusqu'au jour 28 pour l'ensemble des individus.

Les scores MADRS évalués dans l'étude de **Can et Al** ont diminué de 38.6 (\pm 7.7) au temps pré-kétamine à 15.9 (\pm 11.8) au temps de suivi, correspondant à une évolution de l'intensité de la symptomatologie dépressive de sévère à légère.

Kheirabadi et Al remarquent une diminution significative des scores sur l'échelle d'évaluation des symptômes dépressifs HDRS ($p < 0,001$) pour les 3 groupes d'intervention. L'efficacité antidépressive pour l'administration répétées de 1 mg/kg de kétamine par voie orale est décrite comme équivalente à celle de l'ECT pendant l'intervention. Cependant, le groupe ECT a maintenu son effet antidépresseur durant la phase de suivi à l'inverse du groupe kétamine orale. Tout comme pour l'évaluation des idées suicidaires, **Kheirabadi et Al** retiennent que la réduction la plus importante du score HDRS se produit 24h après la première intervention.

5. **Tolérance et effets indésirables :**

Aucun patient des 3 études ne s'est retiré en raison des effets secondaires dus au traitement par kétamine orale.

Les études mettent en évidence l'absence d'évènement indésirable grave et de modification significative des paramètres hémodynamiques de base. **Can et Al** soulignent cependant des variations transitoires de la pression artérielle maximale 30 minutes après l'administration de kétamine. L'augmentation moyenne des pressions artérielles systoliques (PAs) et diastoliques (PAd) restent inférieures à 5 mmHg (PAs à 3,6 mmHg et PAd 4,7 mmHg).

Pour **Irwin et Al**, la sévérité des symptômes somatiques décrits en début d'étude (diarrhée, trouble du sommeil et difficulté à rester assis) diminue significativement durant l'intervention et se maintient jusqu'à la fin de l'étude. Les effets indésirables et plaintes les plus fréquentes dans le travail de **Can et Al** regroupent une asthénie, une diminution de la concentration, une sensation d'agitation et d'anxiété, ainsi que des vertiges et tremblements. Ils sont décrits comme globalement légers par 94% (n=30) des participants. **Can et Al** notent que c'est durant la première semaine d'intervention que le nombre de participants qualifiant les effets indésirables de « tolérables à pénibles » est le plus élevé, et qu'il diminue ensuite de la semaine 2 à la semaine 6.

Irwin et Al rapportent l'absence de changement significatif sur le plan des symptômes dissociatifs, tandis que **Kheirabadi et Al** mettent en évidence l'apparition de ce type de symptomatologie dans les 2 groupes traités par kétamine durant 30 minutes à 4 heures maximum après l'intervention. **Can et Al** évalue la dissociation par le biais de l'échelle « Clinician Administered Dissociative States Scale » (CADSS) (52) et soulignent que durant les 6 semaines de traitement, les symptômes ressentis ne dépassent pas l'intensité « modérée ».

Aucune des trois études ne souligne donc une augmentation significative de la symptomatologie dissociative en lien avec le traitement par kétamine orale.

Kheirabadi et Al effectuent à un mois de la fin de l'intervention la passation d'un questionnaire pour déterminer l'acceptation (motivation, préférence et satisfaction globale) du traitement. Les scores sont en faveur du traitement par kétamine bien que la différence avec l'ECT ne soit pas significative.

6. **Hétérogénéité :**

Dans notre revue, les études sélectionnées apparaissent hétérogènes, rendant leur comparabilité complexe en raison de plusieurs variables.

Actuellement, aucun consensus en termes de modalité de dosage et de régularité d'administration n'est établi concernant le traitement par kétamine orale pour la prise en charge de la symptomatologie suicidaire et dépressive.

Parmi les trois études sélectionnées dans notre travail, aucune n'utilise le même dosage initial. Deux études utilisent un dosage fixe (**Irwin et Al**, **Kheirabadi et Al**) respectivement 0,5 mg/kg et 1 mg/kg. **Can et Al** ne justifient pas le dosage initial et choisissent une méthode par titration progressive de 0,5 mg/kg à un maximum de 3,0 mg/kg. Le dosage est choisi à partir d'équivalence analgésique entre voie orale et la voie parentérale (53) pour **Irwin et Al**. **Kheirabadi et Al** choisissent une posologie plus élevée du fait de la biodisponibilité de la forme orale estimée plus faible (17%) en comparaison à la forme IM (93%) (53).

Les récurrences d'administration sont aussi variables entre chaque étude allant d'une prise quotidienne de kétamine orale durant 28 jours pour **Irwin et Al**, hebdomadaire durant 6 semaines chez **Can et Al** et aléatoire de 6 à 9 prises en 3 semaines pour **Kheirabadi et Al**.

Concernant les échelles utilisées pour l'évaluation du critère de jugement principal, la BSSI est utilisée dans deux des études sélectionnées (**Can et Al**, **Kheirabadi et Al**), les deux études rapportant des résultats significatifs. **Irwin et Al**, n'utilisent pas d'échelle diagnostique mais une évaluation du risque suicidaire basée sur un entretien guidé.

Nous notons pour finir que les critères diagnostiques d'inclusion de la population sont basés chez **Irwin et Al** sur le DSM-4 tandis que **Can et Al** et **Kheirabadi et Al** qui sont 2 études plus récentes se réfèrent au DSM-5. **Can et Al** se basent sur une définition de la suicidalité chronique tandis que les 2 autres études ne précisent pas le caractère aigu ou chronique des idéations suicidaires.

7. ***Biais et limites des études :***

A propos des 3 études sélectionnées dans notre travail, le risque de biais apparaît globalement élevé. De plus, comme mentionné ci-dessus, l'hétérogénéité des protocoles majore le risque de biais.

La taille des échantillons est faible (n=8, n=45 et n=32, respectivement **pour Irwin et Al**, **Kheirabadi et Al**, et **Can et Al**) rendant la puissance des 3 études discutable et donc limitant la généralisation des résultats à la population générale.

Pour 2 études (**Irwin et Al**, **Kheirabadi et Al**) l'échantillonnage est recruté sur un seul site, **Can et Al** informent au préalable de leur étude médecins généralistes et psychiatres locaux, ainsi que 13 cliniques et hôpitaux privés. Chez **Kheirabadi et Al**, les patients sont adressés initialement par le psychiatre lorsqu'une indication d'ECT est posée. Le recrutement est donc

effectué en milieu de soin spécialisé. Chaque étude regroupe plusieurs critères d'exclusion sur le plan somatique mais aussi psychique, notamment sont exclus les patients qui présentent un risque suicidaire élevé au vu du risque de passage à l'acte et/ou les patients qui auraient des IS dans le cadre d'une pathologie psychotique ou maniaque.

De plus, dans chaque étude les auteurs rapportent une différence du nombre de participants entre le début de l'étude et l'analyse des résultats finaux. En effet, pour **Can et Al** et **Kheirabadi et Al**, nous notons respectivement 2 et 6 perdus de vue durant la phase de suivi (3 dans le bras ECT et 3 dans le bras kétamine orale). **Irwin et Al**, passent de 14 à 8 participants en raison de 6 sorties d'essai (2 individus à J3 et J21 rapportés sans rapport avec le traitement par kétamine, puis 4 après J14 en raison d'une absence de réponse à la kétamine).

Au total, il existe donc un fort biais de sélection à la fois de recrutement et d'attrition pouvant influencer les résultats.

Deux des études (**Irwin et Al**, **Can et Al**) sont des essais ouverts, non contrôlés et non randomisés. **Kheirabadi et Al** proposent un essai pilote randomisé en 3 bras, kétamine orale versus kétamine IM versus ECT. Ils ne choisissent pas de groupe placebo pour les raisons éthiques de ce type d'administration chez des individus très déprimés et/ou à risque suicidaire. Il leur est impossible d'être en double aveugle du fait de l'ECT et de l'injection intramusculaire. Le design de ces 3 études génère donc des biais de sélection supplémentaires à la fois de détection et de performance, ainsi que pour les 2 études non contrôlées un biais de confusion.

Concernant la période de suivi, elle apparaît toujours de courte durée : une semaine puis un mois après la fin de l'intervention pour **Kheirabadi et Al**, et hebdomadaire un mois post-intervention pour **Can et Al**. **Irwin et Al** n'effectuent pas de période suivi. Les résultats ne reflètent donc pas l'impact thérapeutique sur le moyen et long terme. L'impact thérapeutique

est évalué chez **Kheirabadi et Al** et **Can et Al** sur des échelles d'auto-évaluation (BSSI et SIDAS) complétée donc par les participants eux-mêmes. Cela engendre un biais d'évaluation relatif à la subjectivité des réponses.

Dans chacune des 3 études les patients ont poursuivis leur traitement habituel, par conséquent il ne peut être exclu un effet synergique entre la kétamine et le traitement en cours. Il ne peut être exclu également une contribution significative de la thérapie préexistante sur la diminution du critère de jugement principal.

Pour finir, dans l'étude de **Can et Al**, la définition de « chronic suicidality » apparaît nébuleuse sans précision concernant la durée minimale de la présence des IS chez les individus inclus, rendant peu précis ce critère d'inclusion.

IV. DISCUSSION

Les études examinées dans notre travail de revue de la littérature permettent de souligner le caractère prometteur de l'usage de la kétamine orale en tant que thérapeutique innovante pour la prise en charge des idées suicidaires.

La faible biodisponibilité de la kétamine par voie orale (17 à 24 %) est majoritairement due à un effet de premier passage hépatique intense (53,54). La voie du cytochrome P450 transforme la kétamine en un métabolite actif : la norkétamine (55). L'effet antalgique de la norkétamine a été décrit comme ayant la même efficacité clinique avec un dosage moindre par voie orale que la voie parentérale, mais ceci n'a pour l'instant pas été démontré pour l'effet anti-suicidaire (56).

La faible biodisponibilité de la kétamine orale pourrait expliquer une diminution des effets indésirables avec l'usage de cette voie en comparaison à la voie IV (26,44). Les symptômes dissociatifs sont parmi les plus invalidants et seraient liés à un taux plasmatique élevé de kétamine (57). Il pourrait donc être intéressant d'effectuer la mesure des taux plasmatiques de kétamine comme le souligne **Kheirabadi et Al**, pour les corrélés aux doses administrées, aux effets thérapeutiques et effets indésirables observés. Ces dosages permettraient par ailleurs de comparer les équivalences de dose entre les différentes voies d'administration (IV, IM, IN et orale). Il apparaît donc nécessaire d'orienter les futures études dans cette direction, afin de préciser les modalités de dosage.

La faible biodisponibilité de la kétamine orale souligne d'autre part la question de sa rapidité d'action. Il a été démontré que la kétamine IV entraîne une réponse anti-suicidaire dans les 24 heures voire 240 minutes après la première perfusion (16,19,58,59).

Bien que **Kheirabadi et Al** rapportent une diminution significative des IS dans les 24 heures suivant la première administration de kétamine orale, il existe actuellement un important manque d'information scientifique sur le délai d'action anti-suicidaire de la kétamine orale. Si l'hypothèse d'une rapidité d'action moindre du fait d'une biodisponibilité plus faible se vérifie, alors on pourrait considérer l'usage de la kétamine orale comme moins adaptée à la gestion de la crise suicidaire et plus comme un traitement à moyen ou long terme des idées suicidaires.

La kétamine IV administrée en perfusion est associée à des complications douloureuses telles que la phlébite et l'infection (60). La forme orale, voie d'administration non invasive (26), ne présente donc pas de risque de complication locale et est facile d'utilisation ce qui permettrait d'envisager une administration au domicile. L'ensemble de ces points positifs tendent à orienter le patient vers une meilleure acceptation du traitement et de fait une amélioration de l'observance.

Cependant, la problématique d'un usage à domicile souligne l'aspect récréatif de la consommation de la kétamine qui, hors cadre de soin, pourrait engendrer l'installation d'une pharmacodépendance. En effet, les tentatives de suicides sont souvent concomitantes à une consommation de toxique sur fond de trouble lié à l'usage d'une substance. Ces troubles sont présents dans 19 à 63% des cas de suicide (61). Les décès par suicide seraient attribuables à la consommation d'alcool dans près de 18 % des cas et en lien avec une majoration de l'impulsivité ou une levée d'inhibition (62). Nous pouvons donc nous questionner quant à la pertinence et au bénéfice/risque de l'usage de la kétamine.

Can et Al s'intéressent à la suicidalité chronique tandis que **Kheirabadi et Al** et **Irwin et Al** ne précisent pas le caractère des IS. Il apparaît important de notifier au préalable de l'inclusion si

les IS sont aiguës ou chroniques, avec une définition précise concernant la temporalité. De plus, dans le cadre d'IS suicidaires chroniques, il pourrait être pertinent de prévoir un suivi à moyen voire long terme, tandis que **Can et Al** ont effectué un suivi post-intervention durant 1 mois seulement. Nous constatons que les suivis sont souvent trop courts, d'autant plus que les rechutes et réactivations des IS ne sont pas écartées, d'où l'intérêt d'études qui prévoiraient un suivi à court, moyen et long terme.

Dans notre travail, nous avons choisi de cibler une population majeure, sans orienter nos recherches sur une pathologie particulière. Pourtant, les études sélectionnées incluent des individus qui présentent des IS dans le cadre de pathologies psychiatriques, le plus souvent un épisode dépressif caractérisé. Il est décrit que l'effet anti-suicidaire de la kétamine pourrait être partiellement indépendant de l'effet antidépresseur (33). Les résultats observés par **Can et Al** sont cohérents avec cette notion. Ils soulignent qu'un tiers (n=6) des réponders prolongés aux effets antidépresseurs n'était pas des réponders prolongés aux effets anti-suicidaires de la kétamine orale. Cela correspond à l'idée que la réduction des idées suicidaires est variable en termes de durée (63).

Notre travail présente plusieurs limites. Nous avons sélectionné uniquement les études en anglais ou en français, ce qui a pu nous faire passer à côté d'article d'intérêt non traduit dans ces langues. La limite principale de notre revue de littérature est le nombre restreint d'articles inclus, puisque nous avons souhaité inclure des essais cliniques afin d'avoir un niveau de preuve scientifique suffisant. Nous notons cependant que 2 des 3 essais inclus datent de moins de 2 ans, laissant penser à la publication de nouveaux essais cliniques sur le sujet dans les années à venir.

V. CONCLUSION :

A partir du travail effectué dans cette revue de la littérature, nous mettons en évidence un manque de données scientifiques relatives aux propriétés anti-suicidaires de la kétamine orale. Bien que les connaissances concernant l'efficacité à court et long terme de l'usage de la kétamine orale restent très insuffisantes, elles soulignent cependant l'importance de la fonction du système glutamatergique dans la prise en charge de la suicidalité et de la symptomatologie dépressive (27). Ces résultats divergent de la cible principalement monoaminergique des traitements antidépresseurs utilisés actuellement en première intention (43).

Le mode d'administration et la tolérance globale de la kétamine par voie orale sont considérés comme plus acceptable par les patients que la voie intraveineuse, ce qui permettrait d'envisager une auto-administration au domicile. Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée au sujet de l'administration de kétamine orale au domicile pour la prise en soin des pathologies psychiques, elle a été bien décrite chez les patients souffrant de douleurs chroniques (64).

L'efficacité anti-suicidaire et antidépressive de la kétamine intraveineuse étant démontrée (16,17), il apparaîtrait intéressant de considérer l'intérêt d'un protocole en deux phases : la première avec l'administration de kétamine IV intra hospitalière en phase aigüe, puis la seconde au domicile avec l'administration de kétamine orale. Ceci dans le but d'une prise en charge plus efficiente des idées suicidaires à court et moyen terme. Notre travail souligne quelques résultats significatifs et prometteurs d'études récentes mais nous manquons de preuves scientifiques solides pour confirmer l'effet anti-suicidaire de la kétamine orale. Des recherches supplémentaires sous la forme d'essai clinique en double aveugle, randomisés et contrôlés, méritent d'être poursuivies afin de préciser le profil de tolérance et confirmer l'impact thérapeutique de la kétamine orale sur la suicidalité.

THESE SOUTENUE PAR Mme RAPHANEL Clémence

CONCLUSIONS

A partir du travail effectué dans cette revue de la littérature nous mettons en évidence un manque de données scientifiques relatives aux propriétés anti suicidaires de la kétamine orale. Bien que les connaissances concernant l'efficacité à court et long terme de l'usage de la kétamine orale restent très insuffisantes, elles soulignent cependant l'importance de la fonction du système glutamatergique dans la prise en charge de la suicidalité et de la symptomatologie dépressive. Ces résultats divergent de la cible principalement monoaminergique des traitements antidépresseurs utilisés actuellement en première intention.

Le mode d'administration et la tolérance globale de la kétamine par voie orale sont considérés comme plus acceptable par les patients que la voie intraveineuse, ce qui permettrait d'envisager une auto-administration au domicile. Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée au sujet de l'administration de kétamine orale au domicile pour la prise en soin des pathologies psychiques, elle a été bien décrite chez les patients souffrant de douleurs chroniques.

L'efficacité anti suicidaire et antidépressive de la kétamine intraveineuse étant démontrée, il apparaîtrait intéressant de considérer l'intérêt d'un protocole en deux phases : la première avec l'administration de kétamine IV intra hospitalière en phase aigüe, puis la seconde au domicile avec l'administration de kétamine orale. Ceci dans le but d'une prise en charge plus efficiente des idées suicidaires à court et moyen terme. Notre travail souligne quelques résultats significatifs prometteurs d'études récentes mais nous manquons de preuves scientifiques solides pour confirmer l'effet anti suicidaire de la kétamine orale. Des recherches supplémentaires sous la forme d'essai clinique en double aveugle, randomisés et contrôlés, méritent d'être poursuivies afin de préciser le profil de tolérance et confirmer l'impact thérapeutique de la kétamine orale sur la suicidalité.

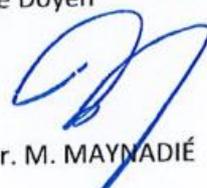
Le Président du Jury

Pr. B. TROJAK



B. TROJAK
Service d'Adaptologie
CHU DIJON BOURGOGNE

Vu et permis d'imprimer _____
Dijon, le 13 SEPTEMBRE 2022
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Suicide, WHO. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* nov 2006;3(11):e442.
3. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides : a meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 4 nov 2004;4(1):37.
4. BERTOLOTE JM, FLEISCHMANN A. Suicide and psychiatric diagnosis : a worldwide perspective. *World Psychiatry.* oct 2002;1(3):181-5.
5. La politique de prévention du suicide - Ministère des Solidarités et de la Santé. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-mentale/la-prevention-du-suicide/article/la-politique-de-prevention-du-suicide>
6. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia : International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry.* janv 2003;60(1):82-91.
7. Smith KA, Cipriani A. Lithium and suicide in mood disorders : Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disord.* nov 2017;19(7):575-86.
8. Courtet P, Lopez-Castroman J. Antidepressants and suicide risk in depression. *World Psychiatry.* oct 2017;16(3):317-8.
9. Nischal A, Tripathi A, Nischal A, Trivedi JK. Suicide and antidepressants : what current evidence indicates. *Mens Sana Monogr.* janv 2012;10(1):33-44.
10. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv Wash DC.* nov 2009;60(11):1439-45.
11. Dépression : la kétamine, porte d'entrée vers de nouveaux traitements. VIDAL. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/26778-depression-la-ketamine-porte-d-entree-vers-de-nouveaux-traitements.html>
12. Niciu MJ, Henter ID, Luckenbaugh DA, Zarate CA, Charney DS. Glutamate receptor antagonists as fast-acting therapeutic alternatives for the treatment of depression : ketamine and other compounds. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:119-39.
13. Duman RS, Li N. A neurotrophic hypothesis of depression : role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 5 sept 2012;367(1601):2475-84.
14. Jaso BA, Niciu MJ, Iadarola ND, Lally N, Richards EM, Park M, et al. Therapeutic Modulation of Glutamate Receptors in Major Depressive Disorder. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(1):57-70.
15. Abdallah CG, Adams TG, Kelmendi B, Esterlis I, Sanacora G, Krystal JH. Ketamine's mechanism of action : A path to rapid-acting antidepressants. *Depress Anxiety.* 2016;33(8):689-97.
16. Siegel AN, Di Vincenzo JD, Brietzke E, Gill H, Rodrigues NB, Lui LMW, et al. Antisuicidal and antidepressant effects of ketamine and esketamine in patients with baseline suicidality : A systematic review. *J Psychiatr Res.* mai 2021;137:426-36.

17. Witt K, Potts J, Hubers A, Grunebaum MF, Murrough JW, Loo C, et al. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders : A systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Aust N Z J Psychiatry.* janv 2020;54(1):29-45.
18. Domany Y, Shelton RC, McCullumsmith CB. Ketamine for acute suicidal ideation. An emergency department intervention : A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. Ballard B Beck, Beck, Beck, Beck, Bell, Berman, Bokor, Bremner, Burger, Canuso, Domany, Fava, Glenn, Griffiths, Grunebaum, Harris, Healy, Heiligenstein, Heron, Ibrahim, Insel, Ionescu, Julian, Kashani, Larkin, Mallick, Montgomery, Murrough, Murrough, Nakajima, Pinninti, Posner, Price, Price, Reeves, Rossen, Rush, Sheehan, Singh, Stefansson, Ting, Wilkinson, Wilkinson, Zarate, éditeur. *Depress Anxiety.* 2020;37(3):224-33.
19. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression : A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry.* 1 avr 2018;175(4):327-35.
20. Ionescu D, Bentley K, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Swee M, 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;243:516-524.
21. Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, Collins KA, Lapidus KA, Iacoviello BM, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation : a randomized controlled trial. *Psychol Med.* déc 2015;45(16):3571-80.
22. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs 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.* 1 juill 2018;175(7):620-30.
23. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent : Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry.* 12 mai 2020;81(3):19m13191.
24. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent : Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol.* 20 janv 2021;24(1):22-31.
25. Gálvez V, O'Keefe E, Cotiga L, Leyden J, Harper S, Glue P, et al. Long-lasting effects of a single subcutaneous dose of ketamine for treating melancholic depression : a case report. *Biol Psychiatry.* 1 août 2014;76(3):e1-2.
26. Schoevers RA, Chaves TV, Balukova SM, aan het Rot M, KorteKaas R. Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression†. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 2016;208(2):108-13.
27. Rosenblat J, Carvalho A, Li M, Lee Y, Subramanieapillai M, McIntyre R. Oral ketamine for depression : a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(3). Disponible sur : <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01964392/full>
28. Arabzadeh S, Hakkikazazi E, Shahmansouri N, Tafakhori A, Ghajar A, Jafarina M, et al. Does oral administration of ketamine accelerate response to treatment in major depressive disorder? Results of a double-blind controlled trial. *J Affect Disord.* 1 août 2018;235:236-41.
29. Domany Y, Bleich-Cohen M, Tarrasch R, Meidan R, Litvak-Lazar O, Stoppleman N, et al. Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression : randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Br J Psychiatry.* janv 2019;214(1):20-6.

30. Jafarinia M, Afarideh M, Tafakhori A, Arbabi M, Ghajar A, Noorbala AA, et al. Efficacy and safety of oral ketamine versus diclofenac to alleviate mild to moderate depression in chronic pain patients : A double-blind, randomized, controlled trial. *J Affect Disord.* 1 nov 2016;204:1-8.
31. Ballard ED, Ionescu DF, Vande Voort JL, Niciu MJ, Richards EM, Luckenbaugh DA, et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion : relationship to reductions in depression and anxiety. *J Psychiatr Res.* nov 2014;58:161-6.
32. Andrade C. Ketamine for Depression, 6 : Effects on Suicidal Ideation and Possible Use as Crisis Intervention in Patients at Suicide Risk. *J Clin Psychiatry.* avr 2018;79(2):18f12242.
33. 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.* 1 févr 2018;175(2):150-8.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement : an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 mars 2021;372:n71.
35. Le MeSH bilingue anglais - français. Disponible sur : <https://mesh.inserm.fr/FrenchMesh/>
36. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* avr 1979;134:382-9.
37. Hamilton M. A rating scale for depression - HDRS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1960;23:56-62.
38. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* déc 1967;6(4):278-96.
39. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* juin 1961;4:561-71.
40. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR) : a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry.* 1 sept 2003;54(5):573-83.
41. Zotero | Your personal research assistant. Disponible sur : <https://www.zotero.org/>
42. Rayyan – Intelligent Systematic Review - Rayyan. Disponible sur : <https://www.rayyan.ai/>
43. Can AT, Hermens DF, Dutton M, Gallay CC, Jensen E, Jones M, et al. Low dose oral ketamine treatment in chronic suicidality : An open-label pilot study. *Transl Psychiatry.* 4 févr 2021;11(1):101.
44. Irwin SA, Iglewicz A, Nelesen RA, Lo JY, Carr CH, Romero SD, et al. Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care : a 28-day open-label proof-of-concept trial. *J Palliat Med.* août 2013;16(8):958-65.
45. Kheirabadi D, Kheirabadi GR, Mirlohi Z, Tarrahi MJ, Norbaksh A. Comparison of Rapid Antidepressant and Antisuicidal Effects of Intramuscular Ketamine, Oral Ketamine, and Electroconvulsive Therapy in Patients With Major Depressive Disorder : A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2020;40(6):588-93.
46. Katz RB, Toprak M, Wilkinson ST, Sanacora G, Ostroff R. Concurrent use of ketamine and monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression : A letter to the editor. *Gen Hosp Psychiatry.* oct 2018;54:62-4.

47. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention : the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol.* avr 1979;47(2):343-52.
48. Beck AT, Steer RA, Ranieri WF. Scale for Suicide Ideation : psychometric properties of a self-report version. *J Clin Psychol.* juill 1988;44(4):499-505.
49. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) : the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
50. van Spijker BAJ, Batterham PJ, Calear AL, Farrer L, Christensen H, Reynolds J, et al. The suicidal ideation attributes scale (SIDAS) : Community-based validation study of a new scale for the measurement of suicidal ideation. *Suicide Life Threat Behav.* août 2014;44(4):408-19.
51. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* juin 1983;67(6):361-70.
52. Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, Southwick SM, Marmar C, Charney DS, et al. Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress.* janv 1998;11(1):125-36.
53. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, Pharmacokinetics, and Analgesic Activity of Ketamine in Humans. *J Pharm Sci.* 1 mai 1982;71(5):539-42.
54. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N, et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2003;24(1):37-43.
55. Rouiller F. Kétamine et soins palliatifs. *InfoKara.* 2008;23(3):91-5.
56. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management : an evidence-based review. *Anesth Analg.* déc 2003;97(6):1730-9.
57. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers : relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology.* janv 1998;88(1):82-8.
58. Grunebaum MF, Ellis SP, Keilp JG, Moitra VK, Cooper TB, Marver JE, et al. Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts : A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial. *Bipolar Disord.* mai 2017;19(3):176-83.
59. Ionescu D, Swee M, Pavone K, Taylor N, Akeju O, Baer L, et al. Rapid and sustained reductions in current suicidal ideation following repeated doses of intravenous ketamine : secondary analysis of an open-label study. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(6):e719-e725.
60. Macklin D. Phlebitis : A painful complication of peripheral IV catheterization that may be prevented. *AJN Am J Nurs.* févr 2003;103(2):55-60.
61. Schneider B. Substance use disorders and risk for completed suicide. *Arch Suicide Res Off J Int Acad Suicide Res.* 2009;13(4):303-16.
62. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565639>
63. Lascelles 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.* 15 août 2019;9(8):e029108.

64. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine : A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. Clin Pharmacokinet. sept 2016;55(9):1059-77.
65. Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Kamphuis J, van Asselt ADI, Touw DJ, Aan Het Rot M, et al. Oral esketamine for treatment-resistant depression : rationale and design of a randomized controlled trial. BMC Psychiatry. 29 nov 2019;19(1):375.
66. Vieira F, Correia-Melo FS, Santos-Lima C, Souza-Marques B, Leal GC, Jesus-Nunes AP, et al. Ketamine and Esketamine augmentation for suicidal ideation : A randomized, double-blinded clinical trial. Gen Hosp Psychiatry. 2021;68((Vieira F.; Correia-Melo F.S.; Souza-Marques B.; Leal G.C.; Jesus-Nunes A.P.; Mello R.P.; Bandeira I.D.; Telles M.; Beanes G.; Quarantini L.C., lcq@ufba.br) Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil):97-9.

VII. ANNEXES

Figure 1 : Formules de recherche

PUBMED:

```
((suicidal ideations[MeSH Terms]) OR (attempted suicide[MeSH Terms]) OR ("suicidal ideation"[All Fields]) OR ("attempted suicide"[All Fields]) OR ("suicidal behavior"[All Fields])) AND ((ketamine[MeSH Terms]) OR ("ketamine"[All Fields]) NOT ((anesthesia[MeSH Terms]) NOT ("anesthesia"[All Fields])))
```

OVID:

```
((suicidal ideations.mh.) or (suicidal ideation.af.) or (attempted suicide.mh.) or (attempted suicide.af.) or (suicidal behavior.af.)) and ((ketamine.mh.) or (ketamine.af.))
```

COCHRANE:

```
#1 MeSH descriptor : [Suicidal Ideation] explode all trees  
#2 ("suicidal ideation"):ti,ab,kw  
#3 MeSH descriptor : [Suicide, Attempted] explode all trees  
#4 ("suicide attempt"):ti,ab,kw  
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4  
#6 MeSH descriptor : [Ketamine] explode all trees  
#7 ("ketamine"):ti,ab,kw  
#8 #6 OR #7  
#9 #5 AND #8
```

EMBASE:

```
('suicidal ideation'/exp OR 'suicidal ideation' OR 'suicide attempt'/exp OR 'suicide attempt' OR 'suicidal behavior'/exp OR 'suicidal behavior') AND ('ketamine'/exp OR 'ketamine') NOT ('anesthesia'/exp OR 'anesthesia') AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND ([adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [humans]/lim
```

Tableau 1 : Textes intégraux et justification de l'exclusion

Auteur	Titre de l'étude	Justification de l'exclusion
Arabzadeh et Al, 2018 (28)	Does oral administration of ketamine accelerate response to treatment in major depressive disorder? Results of a double-blind controlled trial	Critère de jugement erroné : pas d'évaluation des IS malgré l'usage de l'échelle HDRS
Domany et Al, 2019 (29)	Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression : randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study	Critère de jugement erroné : pas d'évaluation des IS malgré l'usage de l'échelle MADRS
Domany et Al, 2020 (18)	Ketamine for acute suicidal ideation. An emergency department intervention : A randomized double-blind placebo-controlled proof-of-concept trial	Intervention erronée : voie d'administration de la kétamine en IV
Jafarina et Al, 2016 (30)	Efficacy and safety of oral ketamine versus diclofenac to alleviate mild to moderate depression in chronic pain patients A double-blind, randomized, controlled trial	Critère de jugement erroné : pas d'évaluation des IS malgré l'usage de l'échelle HDRS
Smith-Apeldoorn et Al, 2019 (65)	Oral esketamine for treatment-resistant depression rationale and design of a RCT	Etude en cours
Vieira et Al, 2021 (66)	Ketamine and esketamine augmentation for suicidal ideation : A randomized, double-blinded clinical trial	Intervention erronée : voie d'administration de la kétamine en IV

Figure 2 : Diagramme PRISMA 2020

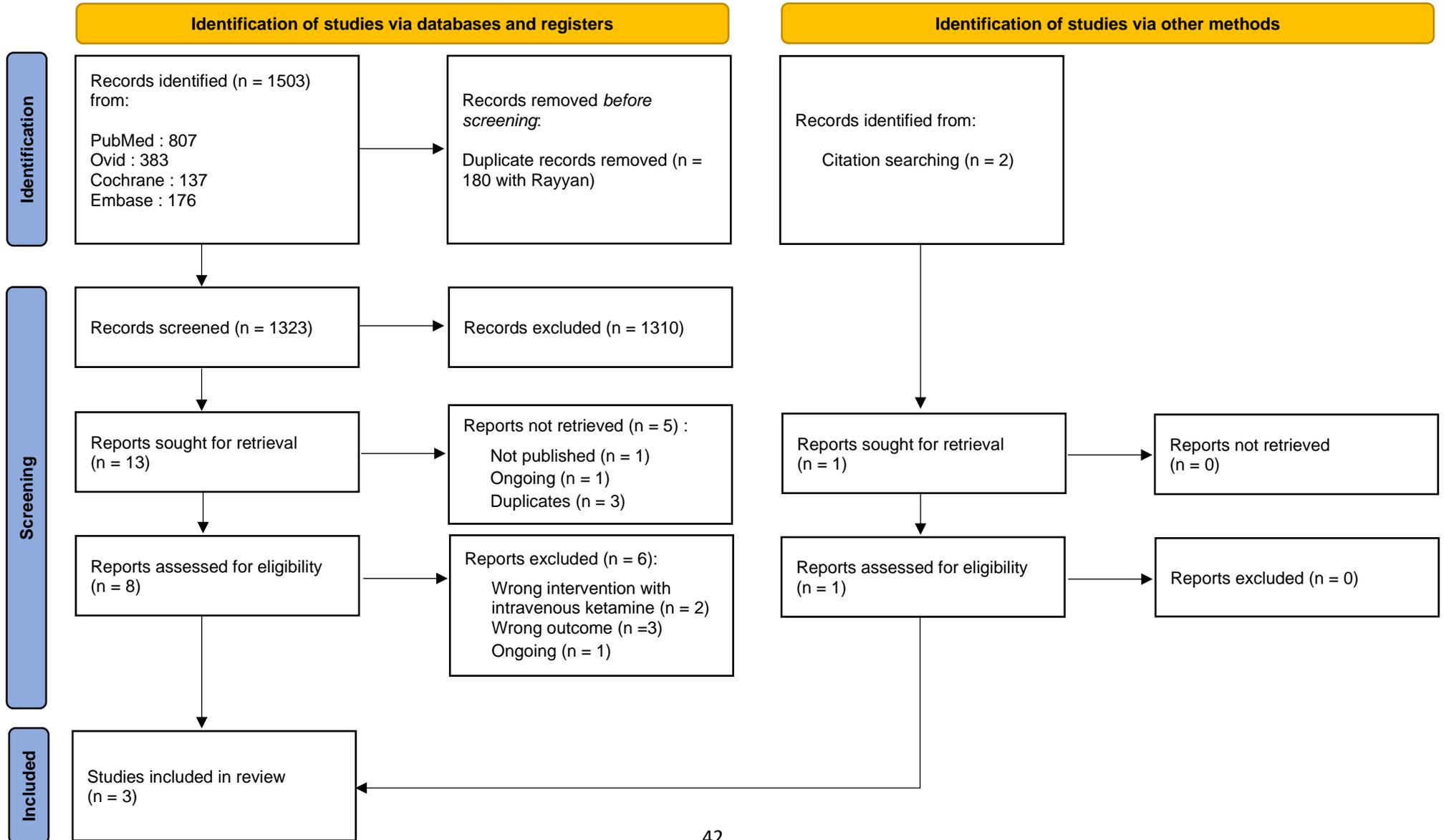


Tableau 2 : Résultats principaux

Auteur, année de publication	Type d'étude	Population	Critère de jugement	Modalité de traitement	Evaluation / Suivi après traitement	Résultats	Tolérance
Scott A. Irwin et Al; 2013 (44)	Essai clinique ouvert, non contrôlé, non randomisé	8 participants Diagnostic d'épisode dépressif caractérisé simple ou avec caractéristique anxieuse (DSM-4) sur échelle HADS score \geq 15 ou sous échelle HADS score \geq 8	<i>Secondaire</i> : réduction du risque suicidaire (SRA) issu du MINI (DSM-4)	Kétamine racémique orale (0,5 mg/kg) Une prise quotidienne durant 28 jours	Durant le temps de l'intervention : J0*, J3, J7, J14, J21 et J28 Pas de suivi après traitement	Non significatif	Pas de modification des constantes vitales ni effets indésirables à J3, J7, J14, J21 et J28 versus J0*
Kheirabadi et Al; 2020 (45)	Etude pilote, randomisée, contrôlée	45 participants Diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (DSM-5) ET au moins l'un des symptômes suivants : -Idée suicidaire, -Résistance au traitement, -Sévérité importante -Agitation	<i>Principale</i> : Réduction des idées suicidaires évaluée par la BSSI	Kétamine racémique orale (1 mg/kg) versus ECT versus Kétamine IM (0,5 mg/kg) jusqu'à 6 à 9 interventions durant 3 semaines	Durant le temps de l'intervention : J0*, J1 puis à S1, S2 puis S3 Suivi à 1 semaine puis 1 mois après la fin de l'intervention	Réduction significative des idées suicidaires avec la kétamine orale Kétamine orale > ECT à J1 et S2	Pas de modification des paramètres hémodynamiques dans chacun des groupes versus J0*

*J0 correspondant au début de l'étude

J = jour

S = semaine

Auteur, année de publication	Type d'étude	Population	Critère de jugement	Modalité de traitement	Evaluation / Suivi après traitement	Résultats	Tolérance
Can et Al; 2021 (43)	Essai clinique ouvert, non contrôlé, non randomisé	32 participants Répondant à la définition de « chronic suicidality » ET un score sur la BSSI \geq 6 ET diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (DSM-5)	Principal : réduction des idéations suicidaires évalué par la BSSI -Réponse « simple » : amélioration de \geq 50 % du score BSS entre la visite pré-kétamine(2 S avant le début de l'étude) et post-kétamine (S6) OU un score BSS \leq 6 lors de la visite à post-kétamine (S6) -Réponse « prolongée » : amélioration de \geq 50 % du score BSS entre la visite post-kétamine (S6) et de suivi (S10) OU un score BSS \leq 6 lors de la visite de suivi (S10) Secondaire : caractéristiques des idéations suicidaires évaluée sur l'échelle SIDAS	Kétamine racémique orale (0,5 mg/kg) en titration (maximum : 3,0 mg/kg à S6) Une dose par semaine durant 6 semaines	Première évaluation 2 semaines avant le début de l'étude (phase pré-kétamine), puis chaque semaine jusqu'à la semaine 6 (phase post-kétamine) Suivi chaque semaine durant 4 semaines après la fin de l'intervention : semaine 7 jusqu'à la semaine 10 (phase de suivi)	Réduction significative des idées suicidaires aux évaluations post-kétamine (S6) et suivi (S10)	Pas de de modification significative des constantes vitales Pas d'effet indésirable grave

*J0 correspondant au début de l'étude

J = jour

S = semaine

Titre de la thèse : Impact thérapeutique de la kétamine orale dans la prise en charge des idées suicidaires : une revue systématique de la littérature.

Auteur : Clémence RAPHANEL

Résumé :

Contexte : La prise en charge des individus présentant des idées suicidaires est une problématique centrale apparaissant comme un enjeu majeur de santé publique. La kétamine par voie intraveineuse et intranasale se révèle être une molécule d'intérêt dans le traitement des idées suicidaires. Par voie orale, 2 revues ont décrit son effet antidépresseur. L'objectif de notre travail était d'explorer les données existantes concernant l'efficacité de la kétamine orale sur les idéations suicidaires.

Méthode : Cette revue de la littérature a été réalisée sur quatre bases de données scientifiques (MEDline via Pubmed, Cochrane, PsycINFO via Ovid, Embase). La population ciblée était les adultes majeurs présentant des idées suicidaires. Nous avons inclus les essais cliniques en anglais ou en français, randomisés ou non, contrôlés ou non, ouverts, double ou simple aveugle et les études pilotes.

Résultats : Au total, 3 articles ont étudié l'efficacité de la kétamine orale dans la prise en soins des idées suicidaires. Parmi eux, deux ont montrés des résultats significatifs concernant la diminution de la suicidalité sur la Beck Scale Suicidal Ideation. Cependant, ces études présentent de multiples biais et limites.

Conclusion : Notre revue de littérature met en évidence des résultats significatifs récents et prometteurs mais nous manquons de preuves scientifiques solides pour confirmer l'effet anti-suicidaire de la kétamine orale. Les recherches qui pourraient confirmer cet effet thérapeutique méritent d'être poursuivies, sous forme d'essais cliniques en double aveugle, randomisés et contrôlés.

Mots-clés : kétamine, idées suicidaires, comportements suicidaires, tentatives de suicide