

ARTICLE

Comment la kétamine peut-elle aider à mieux prendre en charge le risque suicidaire ?

Emilie Olié^{*}, Aisté Lengvenyte, et Philippe Courtet

Département Urgences et Post-Urgences Psychiatriques, CHU Lapeyronie, Hôpital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France

Reçu le 14 juin 2023

Résumé – Les patients souffrant de dépression suicidaire répondent moins bien aux traitements antidépresseurs conventionnels que ceux qui n'ont pas d'idées suicidaires. Une avancée prometteuse dans ce domaine est l'utilisation de la kétamine, qui a montré une efficacité significative et rapide dans la réduction de l'intensité des idées suicidaires chez les patients déprimés. Des études ont montré qu'une seule perfusion intraveineuse de kétamine à faible dose pouvait réduire de manière significative et durable les idées de suicide. De plus, la kétamine semble également réduire l'anhédonie, un symptôme associé aux idées suicidaires. Les mécanismes d'action de la kétamine sont multiples. Elle stimule la neuroplasticité *via* l'activation de la voie du BDNF (facteur neurotrophique du cerveau) et réduit l'inflammation. De plus, la kétamine semble agir sur le système opioïdérique, qui est impliqué dans les conduites suicidaires. En conclusion, la kétamine présente un intérêt dans la réduction des idées suicidaires chez les patients déprimés. Cependant, il est nécessaire de déterminer si son administration permet de prévenir les actes suicidaires. De plus amples recherches sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action de la kétamine et développer des stratégies thérapeutiques ciblées pour prévenir les conduites suicidaires.

Mots clés : kétamine, conduites suicidaires

Abstract - How can ketamine be used to manage suicidal risk? In France, suicidal behaviors remain a major public health issue. Depressed patients with suicidal ideation have more severe depressive symptoms, a more unfavorable disease course, and a greater number of suicide attempts than patients without suicidal ideation. Unfortunately, conventional antidepressants tend to be less effective in patients with suicidal tendencies than in those without. Nevertheless, promising advancements have emerged with the use of ketamine, which has shown significant and rapid efficacy in reducing the intensity of suicidal ideation in depressed patients within the first 72 h after its administration. Several mechanisms are potentially involved: (1) *reduction of anhedonia*. It has been demonstrated that ketamine reduces both anhedonia and suicidal ideation. In depressed patients, the reduction of anhedonia observed 2 h after ketamine administration is associated with metabolic changes in the anterior cingulate cortex involved in suicidal ideation; (2) *activation of neuroplasticity cascades*. The reduction in suicidal ideation within 24 h following ketamine administration is correlated with changes in plasma BDNF levels and is modulated by the Val66Met functional polymorphism of the *BDNF* gene. Moreover, preclinical and clinical studies have shown that ketamine induces functional and connectivity changes in the prefrontal and anterior cingulate regions, which are strongly implicated in suicidal behaviors; (3) *reduction of inflammation*. It is now widely accepted that suicidal behaviors are associated with low-grade inflammation, and with elevated quinolinic acid and reduced kynurenic acid levels. Interestingly, predictors of a reduction in suicidal ideation after ketamine infusion include initial severity of suicidal thoughts and depression, as well as baseline blood levels of kynurenic acid; (4) *involvement of the opioïdergic system*. Post-mortem studies have indicated alterations in the opioïdergic system related to suicidal behaviors. A recent study suggested that the antisuicidal effect of ketamine may depend on this system because naltrexone, an antagonist of mu opioïd receptors, abolished the typical antidepressant effect and reduction in suicidal ideation observed following ketamine administration. In conclusion, ketamine exhibits promising potential in mitigating suicidal ideation – its effects are specific, rapid, albeit temporary. The suggested mechanisms driving its efficacy are multifaceted. Nevertheless, it is yet to be determined whether ketamine administration can effectively prevent suicidal behaviors.

Keywords: ketamine, suicidal behavior, suicidal ideation

^{*}Auteur correspondant : e-olie@chu-montpellier.fr

Introduction

En France, une personne sur dix déclare avoir fait une tentative de suicide dans sa vie. Parmi ces personnes, on sait que près de la moitié d'entre elles récidiveront. En outre, 5 % des Français de 15 à 75 ans rapportent avoir eu des idées suicidaires sur les 12 derniers mois. Les conduites suicidaires demeurent donc un problème de santé publique majeur du fait de leur prévalence alarmante. Toutefois, il est crucial de ne pas confondre les conduites suicidaires et la dépression, bien qu'elles soient souvent étroitement associées. En effet, de nombreuses études suggèrent que les conduites suicidaires constituent une entité clinique à part entière, avec une physiopathologie spécifique (Oquendo & Baca-Garcia, 2014).

La dépression suicidaire

Une entité particulière

D'un point de vue clinique, la dépression avec idées suicidaires (ou dépression suicidaire) a une expression et une évolution particulières. Les patients présentant une dépression suicidaire ont une symptomatologie dépressive plus sévère que les patients ne présentant pas d'idées suicidaires. La dépression suicidaire est aussi associée à un trouble de l'humeur plus sévère (durée de l'épisode dépressif plus longue, plus grand nombre d'épisodes passés, âge de début plus précoce), à plus d'antécédents de tentative de suicide, plus de troubles du sommeil, d'anxiété, d'impulsivité et de désespoir (Nobile *et al.*, 2021).

Enfin les patients déprimés présentant des idées suicidaires ont deux fois plus de risque de réaliser une tentative de suicide dans l'année que les patients sans idées suicidaires; cela indépendamment de l'âge, du sexe, de l'histoire passée de tentatives de suicide et de la sévérité de la dépression (Nobile *et al.*, 2022). Les idées de suicide constituent donc un facteur de risque significatif de tentative de suicide, qui, à son tour, est prédictive du décès par suicide (Franklin *et al.*, 2017).

Ce constat souligne la nécessité d'identifier et de prendre en charge spécifiquement les patients souffrant de dépression suicidaire.

L'impact des antidépresseurs

Malheureusement les patients souffrant d'une dépression suicidaire sont ceux qui répondent le moins bien aux antidépresseurs conventionnels. Après 6 semaines de traitement antidépresseur, le taux de rémission dépressive est plus faible chez les patients suicidaires que chez les patients sans idées suicidaires. Aussi, malgré une rémission de la symptomatologie dépressive, il persiste des idées de suicide chez environ 10 % des patients après 6 semaines de traitement (Nobile *et al.*, 2021). Les traitements antidépresseurs que nous utilisons actuellement ne semblent pas adéquats en cas de dépression suicidaire. À ce jour, seuls les sels de lithium ont spécifiquement démontré un effet préventif sur les conduites suicidaires dans les troubles de l'humeur (Smith & Cipriani, 2017), mais

uniquement sur le long terme (*i.e.* durée de traitement supérieure à 18 mois: Angst *et al.*, 2005). Ceci souligne l'urgence de développer des stratégies thérapeutiques ciblées pour prévenir les conduites suicidaires.

Les cibles de la kétamine

Efficacité sur les idées suicidaires

Des avancées prometteuses sont observées dans l'utilisation de la kétamine, qui a montré une efficacité significative et rapide pour réduire l'intensité des idées suicidaires chez les patients déprimés. Ainsi, une première méta-analyse (Wilkinson *et al.*, 2018) a abouti à la conclusion qu'une perfusion unique intraveineuse de kétamine à dose infra anesthésique (0,5 mg/kg) permet de réduire significativement (*vs.* placebo), rapidement (dès 24 h) et durablement (jusqu'à 7 jours) l'intensité des idées de suicide chez des patients déprimés. Cet effet serait partiellement indépendant de l'effet antidépresseur de la molécule (Wilkinson *et al.*, 2018). Plus récemment, une deuxième méta-analyse des effets non seulement de la kétamine mais aussi de son énantiomère, l'eskétamine, a confirmé l'efficacité de ces molécules pour réduire les idées suicidaires dans les 72 premières heures (mais pas au-delà) après leur administration (Witt *et al.*, 2020).

Réduction de l'anhédonie

L'anhédonie est définie par la réduction de la motivation et/ou du plaisir en lien avec l'expérience. L'anhédonie est associée aux idées suicidaires indépendamment du niveau de dépression de manière transversale et prospective (Ducasse *et al.*, 2018). Or il a été démontré que l'administration de kétamine permettait de réduire à la fois l'anhédonie et les idées suicidaires dès le lendemain du traitement. L'amélioration de l'anhédonie rendrait compte d'une augmentation (+13 %) de la variance de la réduction des idées suicidaires, au-delà de l'effet antidépresseur (Ballard *et al.*, 2017). Chez des patients déprimés, il a été montré que la réduction de l'anhédonie observée 2 h après l'administration de kétamine était associée à une modification du métabolisme glucidique (visualisé par la mesure de la capture de ¹⁸F-fluoro-désoxy-glucose par tomographie d'émission de positons) dans le cortex cingulaire antérieur (Lally *et al.*, 2014), une région impliquée dans les conduites suicidaires (Schmaal *et al.*, 2020).

Stimulation de la neuroplasticité

Bien que la kétamine ait de multiples cibles biologiques, les théories prédominantes concernant son mécanisme d'action moléculaire découlent de sa capacité à bloquer avec une haute affinité les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) du glutamate, un effet qui entraîne l'activation des voies de signalisation BDNF et mTOR et la stimulation de la neuroplasticité en aval. Le BDNF est un facteur neurotrophique majeur du cerveau et la voie mTOR régule la synthèse des protéines synaptiques. Son augmentation rapide dans le cortex préfrontal médian observée à la suite

de l'administration de kétamine stimule localement la plasticité structurale (Duman *et al.*, 2019). Les études post-mortem chez des personnes décédées par suicide (*vs.* témoins) ont montré une moindre expression du BDNF au niveau préfrontal ainsi qu'une diminution locale de l'expression et de la fonctionnalité de son récepteur TrkB (Dwivedi, 2012).

Le gène codant le BDNF est porteur d'un polymorphisme fonctionnel, Val66Met, qui s'est révélé être associé à la fois aux conduites suicidaires et à une réduction des taux cérébraux de ce facteur neurotrophique (Hong *et al.*, 2011). De plus, il a été rapporté que la réduction des idées de suicide dans les 24 h suivant l'administration de kétamine est corrélée à la modification du taux plasmatique de BDNF (Grunebaum *et al.*, 2017) et modulée par ce polymorphisme fonctionnel Val66Met (Chen *et al.*, 2019).

Enfin, la neuroplasticité stimulée par la kétamine conduirait à une augmentation de la synaptogenèse (Duman *et al.*, 2019). Des études précliniques et cliniques montrent que la kétamine induit des modifications fonctionnelles et de connectivité au niveau préfrontal et cingulaire antérieur, deux régions fortement impliquées dans les conduites suicidaires (Schmaal *et al.*, 2020). Par conséquent, l'action anti-suicidaire de la kétamine pourrait également être liée à sa capacité à rétablir rapidement la connectivité cérébrale altérée au niveau de ces deux régions qui font partie du « réseau par défaut » (ou *Default Mode Network*, DMN). De fait, Evans *et al.* (2018) ont montré que la connectivité de ce réseau, analysée en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), était transitoirement normalisée par la kétamine chez les patients déprimés, et donc potentiellement capable d'atténuer l'augmentation pathologique de leur focalisation sur soi.

Réduction de l'inflammation

Il est actuellement admis que les conduites suicidaires sont associées à une inflammation de bas grade. Les études post-mortem sont en faveur d'une neuro-inflammation, révélée par la présence d'une activation microgliale au niveau cérébral, chez les sujets décédés par suicide. Les patients ayant réalisé une tentative de suicide ont une élévation de cytokines pro-inflammatoires (notamment IL6 et TNF alpha) tant au niveau sanguin que céphalorachidien indépendamment de la dépression (Ducasse *et al.*, 2015). L'élévation chronique des cytokines pro-inflammatoires stimule l'expression de l'indoleamine 2,3-dioxygénase, qui métabolise le tryptophane *via* la voie de la kynurénine au détriment de la synthèse de la sérotonine (Saito *et al.*, 1993). Les cellules immunitaires activées transforment alors la kynurénine en acide quinolinique. De manière convergente, les conduites suicidaires sont associées à une élévation de l'acide quinolinique et une réduction de l'acide kynurénique (Bryleva & Brundin, 2017). Or la réponse antidépressive à la kétamine est associée à une augmentation du taux sérique d'acide

kynurénique dès 24 h et au moins jusqu'au 13^e jour d'un traitement répété avec cette molécule. Les facteurs prédictifs de réduction des idées suicidaires par la kétamine sont l'intensité initiale des idées de suicide et de la dépression ainsi que le taux sanguin initial d'acide kynurénique (Zhou *et al.*, 2018, 2020).

Implication de la voie opioïdérique

Des études post-mortem ont indiqué des modifications du système opioïdérique en lien avec les conduites suicidaires, notamment une réduction de la densité du récepteur mu opioïdérique dans le cortex préfrontal. Le gène codant ce récepteur est porteur d'un polymorphisme A118G impliqué dans l'émergence des idées de suicide sous antidépresseurs (Nobile *et al.*, 2019). En outre, une réduction des taux sanguins de bêta-endorphine et une plus grande consommation d'antalgiques opiacés chez les suicidants indiquent un probable dysfonctionnement du système opioïdérique en lien avec les conduites suicidaires (Nobile *et al.*, 2020). Une action de la kétamine sur ce système est attestée par le fait que l'administration préalable d'un antagoniste des récepteurs mu, la naltrexone, annihile son effet antidépresseur et sa capacité à réduire les idées de suicide chez des patients souffrant de dépression suicidaire (Williams *et al.*, 2019).

Conclusion

L'ensemble des études rapportées dans cette brève revue montre que la kétamine présente un potentiel prometteur dans l'atténuation des idées suicidaires – ses effets sont spécifiques, rapides, bien que transitoires. Plusieurs mécanismes semblent impliqués dans son efficacité à réduire le risque suicidaire, notamment l'atténuation de l'anhédonie, la stimulation des voies de neuroplasticité, la réduction de l'inflammation, et l'engagement du système opioïde. Néanmoins, il reste à démontrer que l'administration de kétamine permet de prévenir la survenue des gestes suicidaires.

Références

- Angst, J., Angst, F., Gerber-Werder, R., Gamma, A. (2005). Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: A 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res*, 9, 279-300.
- Ballard, E.D., Wills, K., Lally, N., Richards, E.M., Luckenbaugh, D.A., Walls, T., Ameli, R., Niciu, M.J., Brutsche, N. E., Park, L., Zarate, C.A. (2017). Anhedonia as a clinical correlate of suicidal thoughts in clinical ketamine trials. *J Affect Disord*, 218, 195-200.
- Bryleva, E.Y., Brundin, L. (2017). Kynurenine pathway metabolites and suicidality. *Neuropharmacology*, 112, 324-330.
- Chen, M., Lin, W., Wu, H., Cheng, C., Li, C., Hong, C. (2019) Antisuicidal effect, BDNF Val66Met polymorphism, and low-dose ketamine infusion: Reanalysis of adjunctive

- ketamine study of Taiwanese patients with treatment-resistant depression (AKSTP-TRD). *J Affect Disord*, 251, 162-169.
- Ducasse, D., Olié, E., Guillaume, S., Artéro, S., Courtet, P. (2015). A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. *Brain Behav Immun*, 46, 203-211.
- Ducasse, D., Loas, G., Dassa, D., Gramaglia, C., Zeppegno, P., Guillaume, S., Olié, E., Courtet, P. (2018). Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis. *Depress Anxiety*, 35, 382-392.
- Duman, R.S., Shinohara, R., Fogaça, M.V., Hare, B. (2019). Neurobiology of rapid-acting antidepressants: Convergent effects on GluA1-synaptic function. *Mol Psychiatry*, 24, 1816-1832.
- Dwivedi, Y., Brain-derived neurotrophic factor in suicide pathophysiology, in: Y. Dwivedi (Ed.), *The neurobiological basis of suicide*, CRC Press/Taylor & Francis, 2012.
- Evans, J.W., Szczepanik, J., Brutsché, N., Park, L.T., Nugent, A.C., Zarate, C.A. (2018). Default mode connectivity in major depressive disorder measured up to 10 days after ketamine administration. *Biol Psychiatry*, 84, 582-590.
- Franklin, J.C., Ribeiro, J.D., Fox, K.R., Bentley, K.H., Kleiman, E.M., Huang, X., Musacchio, K.M., Jaroszewski, A.C., Chang, B.P., Nock, M.K. (2017). Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analysis of 50 years of research. *Psychol Bull*, 143, 187-232.
- Grunebaum, M., Ellis, S., Keilp, J., Moitra, V., Cooper, T., Marver, J.A., Milak, M.E., Oquendo, M., Mann, J. (2017). Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial. *Bipolar Disord*, 19, 176-183.
- Hong, C.-J., Liou, Y.-J., Tsai, S.-J. (2011). Effects of BDNF polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Res Bull*, 86, 287-297.
- Lally, N., Nugent, A.C., Luckenbaugh, D.A., Ameli, R., Roiser, J.P., Zarate, C.A. (2014). Anti-anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. *Transl Psychiatry*, 4, e469.
- Nobile, B., Ramoz, N., Jaussent, I., Gorwood, P., Olié, E., Castroman, J.L., Guillaume, S., Courtet, P. (2019). Polymorphism A118G of opioid receptor mu 1 (OPRM1) is associated with emergence of suicidal ideation at antidepressant onset in a large naturalistic cohort of depressed outpatients. *Sci Rep*, 9, 2569.
- Nobile, B., Lutz, P.-E., Olié, E., Courtet, P. (2020). The role of opiates in social pain and suicidal behavior. *Curr Top Behav Neurosci*, 46, 197-210.
- Nobile, B., Dubois, J., Aouizerate, B., Aubin, V., Loftus, J., Bellivier, F., Belzeaux, R., Dubertret, C., Gard, S., Haffen, E., Schwan, R., Llorca, P.-M., Passerieux, C., Roux, P., Polosan, M., Etain, B., Leboyer, M., FondaMental Advanced Centres of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators, Courtet, P., Olié, E. (2021). Characterization of depressed bipolar patients with current suicidal ideation. *ANZJP*, 55, 289-304.
- Nobile, B., Olié, E., Dubois, J., Benramdane, M., Guillaume, S., Courtet, P. (2022). Characterization of suicidal depression: A 1 year prospective study. *Eur Psychiatry*, 65, e24.
- Oquendo, M.A., Baca-Garcia, E. (2014). Suicidal behavior disorder as a diagnostic entity in the DSM-5 classification system: Advantages outweigh limitations. *World Psychiatry*, 13, 128-130.
- Saito, K., Nowak, T.S., Markey, S.P., Heyes, M.P. (1993). Mechanism of delayed increases in kynurenine pathway metabolism in damaged brain regions following transient cerebral ischemia. *J Neurochem*, 60, 180-192.
- Schmaal, L., van Harmelen, A.-L., Chatzi, V., Lippard, E.T.C., Toenders, Y.J., Averill, L.A., Mazure, C.M., Blumberg, H.P. (2020). Imaging suicidal thoughts and behaviors: A comprehensive review of 2 decades of neuroimaging studies. *Mol Psychiatry*, 25, 408-427.
- Smith, K.A., Cipriani, A. (2017). Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disord*, 19, 575-586.
- Wilkinson, S.T., Ballard, E.D., Bloch, M.H., Mathew, S.J., Murrough, J.W., Feder, A., Sos, P., Wang, G., Zarate, C.A., Sanacora, G. (2018). The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 175, 150-158.
- Williams, N.R., Heifets, B.D., Bentzley, B.S., Blasey, C., Sudheimer, K.D., Hawkins, J., Lyons, D.M., Schatzberg, A. F. (2019). Attenuation of antidepressant and antisuicidal effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Mol Psychiatry*, 24, 1779-1786.
- Witt, K., Potts, J., Hubers, A., Grunebaum, M.F., Murrough, J. W., Loo, C., Cipriani, A., Hawton, K. (2020). Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. *ANZJP*, 54, 29-45.
- Zhou, Y.-L., Zheng, W., Liu, W., Wang, C., Zhan, Y., Li, H., Chen, L., Li, M., Ning, Y. (2018). Antidepressant effect of repeated ketamine administration on kynurenine pathway metabolites in patients with unipolar and bipolar depression. *Brain Behav Immun*, 74, 205-212.
- Zhou, Y.-L., Wu, F.-C., Wang, C.-Y., Zheng, W., Lan, X.-F., Deng, X.-R., Ning, Y.-P. (2020). Relationship between hippocampal volume and inflammatory markers following six infusions of ketamine in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 276, 608-615.

Citation de l'article : Olié, E., Lengvenyte, A., et Courtet, P. (2023). Comment la kétamine peut-elle aider à mieux prendre en charge le risque suicidaire ? *Biologie Aujourd'hui*, **217**, 157-160