



Antidépresseurs et suicidalité : état des lieux. A propos d'une série de cas

Rev Med Suisse 2013 ; 9: 2300-2

A. Henzen
M. Arnold
O. Sentissi

Drs Alexandre Henzen
et Othman Sentissi
Myriam Arnold
Service de psychiatrie générale
Département de santé mentale
et de psychiatrie
Cappi Jonction
Rue des Bains 35, 1205 Genève
o.sentissi@hcuge.ch

Antidepressant treatment and risk of suicidal attempts. A case series report

Scientific evidence that fluoxetine is one of the effective treatment of depression exists. Since 2000, a debate has been launched concerning the possibility of antidepressant drugs, especially, selective serotonin reuptake inhibitor to induce suicidality in some depressive patients. Suicidal attempts of 3 of the outpatients taken into care in a crisis center in Geneva, following the introduction of fluoxetine in the usual dose of 20 mg per day, led us to investigate and to carry out a non-exhaustive comprehensive literature review of available randomized trials, meta-analyses and epidemiological studies. This work enabled us to highlight some points of interest, including medical attitudes and therapeutic guidelines that sometimes seem to be contradictory, especially regarding the use of antidepressants in children and adolescents.

La prescription de la fluoxétine reste d'actualité dans les traitements d'un épisode dépressif. La tentative de suicide de trois patients suivis dans un centre de crise à Genève, suite à l'introduction de fluoxétine à la dose usuelle de 20 mg/jour, nous a conduits à faire une revue de la littérature non exhaustive et mettre en évidence quelques points intéressants, notamment sur les attitudes thérapeutiques et les recommandations concernant le risque de tentative de suicide ou de suicide sous traitement antidépresseur en général et sous fluoxétine en particulier. Ces recommandations semblent être parfois contradictoires, surtout concernant l'utilisation des antidépresseurs chez les enfants et les adolescents.

INTRODUCTION

Le taux de suicides dans le cadre d'un épisode dépressif unipolaire est de 4-15%¹ et le suicide est l'une des causes les plus fréquentes de mort chez les jeunes dans les pays occidentaux.² La prescription d'une médication psychotrope adéquate est donc un enjeu thérapeutique majeur et il est admis qu'un traitement antidépresseur diminue la fréquence de suicide,³⁻⁶ lors d'épisodes dépressifs modérés à sévères, et le plus grand danger serait de ne pas traiter les dépressions, en tout cas dès 24 ans.⁷ En outre, les antidépresseurs sont également utilisés pour traiter certains troubles anxieux comprenant les troubles obsessionnels-compulsifs ou encore certains troubles du comportement alimentaire tels que les boulimies.

Parmi ces antidépresseurs, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), la fluoxétine, connue pour son effet stimulant et anxiogène initial, est couramment utilisé. L'hypothèse habituelle quant à l'augmentation du risque suicidaire, surtout entre le dixième et le quatorzième jour de traitement, est la levée du ralentissement psychomoteur avant l'amélioration thymique avec disparition des idées suicidaires.⁸ En 1990, la question de l'augmentation de la suicidalité, définie comme la présence de pensées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicide surtout en début de traitement, s'est posée directement pour la fluoxétine,⁹ mais également pour d'autres ISRS,^{10,11} et surtout chez les enfants et les adolescents.¹²

La survenue de trois tentatives de suicide sous fluoxétine, dans un centre de crise à Genève, nous a conduits à effectuer une revue de la littérature non exhaustive pour faire un point actuel des données de la littérature sur le risque de passage à l'acte suicidaire à l'introduction de cette molécule ou d'autres antidépresseurs en général. Nous avons signalé ces situations à l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic).

La survenue de trois tentatives de suicide sous fluoxétine, dans un centre de crise à Genève, nous a conduits à effectuer une revue de la littérature non exhaustive pour faire un point actuel des données de la littérature sur le risque de passage à l'acte suicidaire à l'introduction de cette molécule ou d'autres antidépresseurs en général. Nous avons signalé ces situations à l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic).

CAS N° 1

Il s'agit d'un patient âgé de 39 ans, connu pour un trouble dépressif récurrent, un trouble somatoforme indifférencié et un antécédent de tentative de suicide par ingestion d'un désherbant, qui avait nécessité une hospitalisation aux



soins intensifs et une intubation durant douze jours, en 2011. Il est actuellement suivi par un psychiatre libéral et est au bénéfice d'une rente d'assurance-invalidité.

Sur le plan somatique, il souffre d'une neuropathie cubitale sur status post-transposition du nerf ulnaire gauche au coude, d'une cervicalgie chronique et d'une lombosciatalgie gauche sur spondylose L5-S1. Ces pathologies sont à l'origine d'une incapacité de travail depuis trois mois.

Niant toutes idées suicidaires, mais se plaignant de conflit de couple, d'insomnie, d'une anxiété diffuse, il fait un geste suicidaire par abus médicamenteux, impulsivement, absorbant 10 mg de lorazépam, 250 mg de quétiapine et 90 mg d'acémétacine.

Nous notons un changement de médication antidépressive par l'arrêt d'escitalopram pour de la fluoxétine 20 mg 48 heures auparavant.

CAS N° 2

Il s'agit d'un patient de 50 ans, célibataire, sans activité professionnelle depuis quelques années, connu pour un trouble dépressif récurrent depuis 2007, un trouble obsessionnel compulsif et une anxiété généralisée, sans antécédent de tentative de suicide, ayant bénéficié par le passé d'une prescription de sertraline à 200 mg pendant trois ans, mais interrompue en 2001.

Confronté à diverses difficultés d'insertion professionnelle et familiale, il développe un épisode dépressif avec introduction de fluoxétine 20 mg/jour par son psychiatre traitant, stoppée après un mois en raison de persistance de nausées et d'une perte pondérale objectivée à 5 kg. Après la tentative de prescription, pendant quelques semaines, de millepertuis, peu efficace, la fluoxétine est réintroduite à la dose de 20 mg/jour.

Trois semaines plus tard, il fait un abus médicamenteux en prenant 30 mg de bromazépam.

CAS N° 3

Il s'agit d'un patient de 50 ans, connu pour un trouble affectif bipolaire avec plusieurs antécédents de tentatives de suicide, de multiples séjours en l'hôpital psychiatrique et un syndrome de dépendance à l'alcool. Sur le plan somatique, il souffre d'un diabète sucré non insulino-dépendant et d'une hépatite virale C chronique. Il est au bénéfice d'une rente d'assurance-invalidité.

Confronté à une fracture de la malléole externe droite avec immobilisation par plâtre depuis plusieurs semaines, à l'origine d'une perte d'autonomie et de conflits conjugaux, il débute un suivi auprès d'un psychiatre traitant, alors qu'il est suivi jusqu'alors par un programme spécialisé. Celui-ci introduit un traitement de fluoxétine 40 mg/jour, trois semaines avant une tentative de suicide par la prise de 4 g de lamotrigine suite à une dispute téléphonique avec son épouse.

DISCUSSION

Dans cette revue de la littérature, nous avons constaté que les résultats de nombreuses études et méta-analyses récentes ne confirment pas l'augmentation du taux de suicides chez les adultes sous traitement par antidépresseurs.¹³⁻¹⁵ En effet, dans l'étude de Simon et coll.,¹⁶ aucune augmentation de tentatives de suicide ou de suicides n'a été notée après le début d'un traitement par antidépresseur. Dans l'étude de Olmer et coll.,¹⁷ aucun lien significatif entre la prescription d'antidépresseur et les tentatives de suicide n'a été constaté. Par contre, d'autres études ont mis en évidence une diminution des idéations et des comportements suicidaires, chez les patients adultes et gériatriques qui ont été mis sous fluoxétine ou venlafaxine, en comparaison du placebo.^{18,19} Une méta-analyse d'études randomisées et contrôlées montre également l'absence de différence significative entre les antidépresseurs sérotoninergiques et les tricycliques concernant les tentatives de suicide.²⁰ Les mêmes résultats ont été retrouvés pour la paroxétine.²¹

Par ailleurs, nous constatons que bien que la fluoxétine ait été la première molécule incriminée, ce risque semble être présent pour toutes les classes d'antidépresseurs concernées. Ainsi, en 2010, une étude prospective²² a noté l'absence de différence significative entre le risque suicidaire et les tentatives de suicide selon le type d'antidépresseurs et a conclu que les précautions d'emploi citées par la FDA (Food and Drug Administration) doivent donc s'appliquer à tous les antidépresseurs. En outre, ces résultats sont également à mettre en lien avec le fait que la suicidalité est élevée en cas d'absence de traitement par antidépresseur.^{23,24}

Une revue de la littérature, publiée en 2007, concernant la suicidalité et le suicide chez les individus dépressifs sous antidépresseurs, montre également que la plupart des suicides sont liés à une absence ou à une insuffisance de traitement antidépresseur. D'autre part, la levée de l'inhibition dans le cadre de l'amélioration thymique induite par ces traitements dans la phase initiale du traitement (pendant les deux premiers mois) peut favoriser des symptômes suicidaires, mais n'augmente pas le nombre de suicides.²⁵

Pour les enfants et les adolescents, la fluoxétine est la molécule dont l'efficacité est la mieux établie dans le traitement aigu et la prophylaxie des rechutes d'épisodes dépressifs.²⁶ L'augmentation des idées et des comportements suicidaires sous traitement antidépresseur est dépendante de l'âge, mais sans décès.²⁷⁻²⁹ Dans l'étude de Mann et coll., le taux de suicides n'était pas augmenté sous traitement de fluoxétine.³⁰ Hormis pour la fluoxétine, aucun antidépresseur n'a prouvé son efficacité, notamment dans deux études dans ce groupe d'âge³⁰⁻³² et la FDA n'interdit pas le traitement d'ISRS chez les enfants et adolescents.^{28,33} A relever que les précautions demandées par cette instance, en 2004, ont été à l'origine d'une diminution de prescriptions d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents de 18%³⁴ alors que le taux de suicides a augmenté de 14%, sans que des liens directs puissent être établis pour le moment, bien que des experts en soient convaincus.³⁵

CONCLUSION

Après les tentatives de suicide sur un mode impulsif de



trois patients après l'introduction de la fluoxétine, nous sommes interrogés sur les attitudes thérapeutiques individuelles et collectives à adopter concernant la prescription de cette molécule et des autres ISRS très utilisés en psychiatrie communautaire et en médecine générale. La revue d'études récentes et de méta-analyses semble montrer que chez l'adulte, la suicidalité n'est pas augmentée lors de la prescription d'un antidépresseur, en particulier la fluoxétine, et que les antidépresseurs font partie de

l'arsenal thérapeutique pour prendre en soins adéquatement les patients souffrant d'un épisode dépressif modéré à sévère. Néanmoins, chez l'enfant et l'adolescent, il est important de rester vigilant et de faire preuve de précaution en raison de l'augmentation de pensées suicidaires et de tentatives de suicide. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Bibliographie

- 1 Davies S, Naik PC, Lee AS. Depression, suicide, and the national service framework. *BMJ* 2001;322:1500-1.
- 2 Licinio J, Wong ML. Depression, antidepressants and suicidality: A critical appraisal. *Nature Reviews* 2005; 4:165-71.
- 3 The American Psychiatric Association's (APA's) practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:1-45.
- 4 World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:67-104.
- 5 Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg.), 2000.
- 6 National Institute for Clinical Excellence. Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical guidelines 23. London: NICE, 2004. www.nice.org.uk/pdf/CG023quickrefguide.pdf
- 7 US Food and Drug Administration. FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behaviour in young adults who take antidepressant medications. May 2, 2007. Available at www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm
- 8 Debauche M. Antidépresseurs, violence et suicide. *La Lettre du GRAS*, 2006;52.
- 9 * Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990;147:207-10.
- 10 Breggin PR. Suicidality, violence and mania caused by serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): A review and analysis. *Intern J Risk Saf Med* 2003/2004;16:31-49.
- 11 Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviours. *JAMA* 2004;292:338-43.
- 12 Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Use of SSRI antidepressants in children and adolescents. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004;23:22.
- 13 Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160:790-2.
- 14 Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA. Suicide rates in short-term controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2006;26:203-7.
- 15 Gunnell G, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: Meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomized controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005;330:385.
- 16 Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006;263:41-7.
- 17 Olmer A, Iancu I, Strous RD. Exposure to antidepressant medications and suicide attempts in adult depressed inpatients. *J Nerv Ment Dis* 2012;200:531-4.
- 18 Leon AC, Keller MB, Warshaw MG, et al. Prospective study of fluoxetine treatment and suicidal behavior in affectively ill subjects. *Am J Psychiatry* 1999;156:195-201.
- 19 Möller HJ. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:476-96.
- 20 Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: Systematic review of randomized controlled trials [published correction appears in *BMJ* 2005;330:653]. *BMJ* 2005;330:396.
- 21 Kraus JE, Horrigan JP, Carpenter DJ, et al. Clinical features of patients with treatment-emergent suicidal behavior following initiation of paroxetine therapy. *J Affect Disord* 2010;120:40-7.
- 22 Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, et al. Variation in the risk of suicide attempts and completed suicides by antidepressant agent in adults: A propensity score-adjusted analysis of 9 years' data. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:497-506.
- 23 Isometsä ET. Psychological autopsy studies – a review. *Eur Psychiatry* 2001;16:379-85.
- 24 Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: A 40 to 44 year's follow-up. *Arch Suicide Res* 2005;9:279-300.
- 25 Hättenschwiler J, et al. Les antidépresseurs favorisent-ils la suicidalité et le suicide chez les individus dépressifs? *Forum Med Suisse* 2007;7:757-64.
- 26 Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297:1683-96.
- 27 Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Davis J, Mann JJ. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: Reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:580-7.
- 28 Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:332-9.
- 29 Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: Analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009;339:b2880.
- 30 Mann JJ, Emslie G, Baldessarini RJ, et al. American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) task force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:473-92.
- 31 Søndergård L, Lopez AG, Andersen PK, Kessing LV. Continued antidepressant treatment and suicide in patients with depressive disorder. *Arch Suicide Res* 2007; 11:163-75.
- 32 Hegerl U. Antidepressiva und Suizidalität. *Nervenarzt* 2007;78:7-14.
- 33 Food and Drug Administration (FDA) Public Health Advisory. Worsening depression and suicidality in patients being treated with antidepressant medication. March 2004. www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/classificationProject.htm
- 34 Nemeroff CB, Kalali A, Keller MB, et al. Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice pattern in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:466-72.
- 35 Couzin J. Study questions antidepressant risks. *Science* 2007;316:354.

* à lire

** à lire absolument