



Les antidépresseurs favorisent-ils la suicidalité et le suicide chez les individus dépressifs?

Josef Hättenschwiler^a, Pierre Baumann^b, Martin Hatzinger^c, Paul Höck^d, Edith Holsboer-Trachsler^c, Martin Jost^e, Rico Nilf^f, Fritz Ramseier^g, Erich Seifritz^h, Daniele Zullinoⁱ, Jules Angst^a

^a Psychiatrische Universitätsklinik, Zürich, ^b Centre de Neurosciences psychiatriques, CHUV, Lausanne,

^c Universitäre Psychiatrische Kliniken, Basel, ^d Privatpraxis, Zug, ^e Privatpraxis, Meilen, ^f Medical Director Lundbeck (Schweiz) AG, Glattbrugg,

^g Psychiatrische Dienste des Kantons Aargau, Klinik Königsfelden, Brugg, ^h Sanatorium Kilchberg und Universitäre Psychiatrische Dienste, Bern,

ⁱ Institutions universitaires de psychiatrie, Service d'abus des substances, Genève

Quintessence

- Les dépressions sont des maladies graves qui affectent négativement les fonctions psychiques, physiques et sociales. Peu observées chez des enfants, les dépressions sont en revanche fréquentes chez les adolescents.
- Un symptôme de nombreuses dépressions qui menace la survie du patient est la suicidalité.
- La plupart des suicides et tentatives de suicide sont à mettre au compte d'une absence ou d'une insuffisance de traitement.
- Un diagnostic précoce et un traitement approprié de l'épisode dépressif sont la meilleure prévention du suicide.
- Il est scientifiquement prouvé que les antidépresseurs entraînent une rémission des épisodes dépressifs et diminuent le risque de rechute.
- La levée de l'inhibition dans le cadre de l'amélioration et les effets indésirables des antidépresseurs modernes dans la phase initiale du traitement (pendant les 1-2 premiers mois surtout) peuvent l'un et l'autre favoriser des symptômes suicidaires, mais n'augmentent pas le nombre de suicides.
- Les impulsions suicidaires peuvent être réduites par un bref traitement de l'agitation, des états de tension et d'anxiété et des insomnies par des benzodiazépines.
- Etant donné que l'effet releveur d'humeur des antidépresseurs n'intervient qu'au bout d'une à deux semaines, les patients traités doivent être étroitement surveillés et pris en charge pendant cette période. Ceci vaut également pour une psychothérapie menée seule ou en association à un autre traitement.
- Selon les analyses les plus récentes, la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis ne voit aucune raison d'interdire les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans le traitement des enfants, des adolescents et des jeunes adultes.
- La prescription d'antidépresseurs à des enfants et des adolescents ne doit se faire qu'après une évaluation consciencieuse de l'indication et des autres possibilités; elle reste néanmoins une option thérapeutique importante.
- Le traitement antidépresseur de l'enfant et de l'adolescent est du ressort du spécialiste et doit avoir lieu en milieu hospitalier en cas de forte suicidalité dans la phase de stabilisation, en particulier après des tentatives de suicide antérieures.
- Une dépression non traitée est le plus grand facteur de risque de suicide. Des patients dépressifs ne doivent pas, en raison d'une discussion non objective et unilatérale de leur cas, être privés d'un traitement antidépresseur souvent salutaire.

Introduction

Les dépressions font partie des maladies les plus fréquentes, toutes catégories confondues. La proportion de patients atteints de dépression unipolaire qui meurent par suicide est d'environ 4 à 15%, selon le degré de sévérité et les facteurs de risque [1]. Les recommandations scientifiques préconisent des antidépresseurs pour le traitement des dépressions modérées à graves, parce qu'il est prouvé que ces médicaments améliorent la dépression et diminuent la fréquence des suicides [2-5]. La question qui se discute est si des antidépresseurs – notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et autres antidépresseurs modernes – déclenchent un accroissement de la suicidalité (pensées suicidaires, tentatives de suicide et suicides) chez les enfants et les adolescents [6-8].

Depuis mai 2003, les autorités d'enregistrement européennes en Grande-Bretagne (EMEA: Agence européenne pour l'évaluation des médicaments) [9] et américaines aux Etats-Unis (FDA: Food and Drug Administration; Public Health Advisory) [10] ont connaissance de cas où des ISRS – notamment la paroxétine – ont provoqué une hausse de la suicidalité chez les enfants et les adolescents. Sur ces bases, la Grande-Bretagne contre-indiquait l'emploi de la paroxétine chez les enfants et les adolescents [9], les Etats-Unis émettant quant à eux la recommandation de ne pas prescrire d'ISRS aux adolescents, à l'exception de la fluoxétine [11]. Des rapports indiquant une augmentation possible des symptômes suicidaires même chez les adultes ont suscité un sentiment d'insécurité considérable. En mai 2007, la FDA a recommandé de signaler dans les informations médicales des antidépresseurs l'existence d'un risque accru de pensées suicidaires et de suicide non seulement chez les enfants et les adolescents, mais aussi chez les jeunes adultes de moins de 24 ans. Il est précisé toutefois que le risque n'est pas augmenté chez les adultes de plus de 24 ans et qu'il est réduit dans le groupe d'âge de plus de 65 ans. La FDA

Summary

Do antidepressants increase the risk of suicidality and suicide in depressives?

- *Depression is a serious illness with negative impacts on psychological, physical and social functioning. Although depression is fairly prevalent in adolescents, it sometimes already occurs in childhood.*
- *Suicidality is a life-threatening symptom of many depressive episodes.*
- *Non-treatment and inadequate treatment of depression are the most common causes of suicide or attempted suicide.*
- *The best prophylaxis against suicide is early diagnosis and treatment of the depressive episode.*
- *There is strong scientific evidence that antidepressants (AD) are an effective treatment for acute phases of depression and in reducing the risk of relapses and recurrences. Antidepressant drug treatment should be accompanied by psychosocial treatment.*
- *Increased drive as a therapeutic drug effect and nervousness as an adverse drug effect may worsen the risk of suicidal thoughts and behaviour during initial treatment (usually the first one or two months). However, there is no increased risk of committing suicide.*
- *Suicidal tendencies can be effectively reduced through short-term treatment with benzodiazepines to treat agitation, irritability, anxiety and insomnia.*
- *Since antidepressants are only effective after one to two weeks, patients must be very carefully monitored and cared for during the early phases of treatment. The same caution applies to psychotherapy as monotherapy or in combination with medication.*
- *According to a recent analysis the FDA sees no reason for discouraging AD treatment in children, adolescents and young adults aged 18 to 24 years.*
- *The use of antidepressants in the above age groups should only be considered after other psychosocial measures have proved ineffective, though it remains an important option in juvenile depression.*
- *Patients with juvenile depression must be cared for by a specialist. In the initial phases of treatment, inpatient treatment should be considered in the presence of severe symptoms of suicidality or a history of suicide attempts in the past.*
- *We must be aware that non-treatment of depression is the major risk factor for suicide, and that negative public views on antidepressants should not discourage their proper use.*

indique en outre que la dépression et d'autres maladies psychiques sont en elles-mêmes liées à un risque accru de suicide et que le plus grand danger consiste à ne pas les traiter [12]. Ce travail a pour but de résumer et de commenter l'état actuel de la discussion scientifique à ce sujet.

Suicidalité et suicide: le point de vue épidémiologique

Le suicide est un grand problème corrélé aux conditions socioculturelles et à leurs changements partout dans le monde. En Suisse, les chiffres standardisés de mortalité par suicide ont sensiblement diminué au cours des 25 dernières

années, avec de légères fluctuations. Cette baisse d'environ 25 à environ 17 suicides pour 100 000 par an s'observe chez les hommes comme chez les femmes [13].

Des études rétrospectives des suicides (qualifiées aussi d'«études d'autopsie psychologiques») ont montré que la plupart des suicides avaient été annoncés et que 90% étaient dus à des maladies psychiques (dont 60% à des dépressions). La majorité des suicidés n'avaient pas reçu de traitement antidépresseur ou avaient reçu un traitement inadéquat [14]. Une étude zurichoise à long terme [15] a montré que le taux de suicide était trois fois plus élevé chez les individus dépressifs non traités que chez les patients traités et que le suicide était plus fréquent chez les dépressifs unipolaires que chez les bipolaires. Les tentatives de suicide étaient par contre plus fréquentes chez les patients bipolaires que chez les dépressifs unipolaires [15, 16]. Ces résultats indiquent que la suicidalité peut être très différente de ses conséquences et qu'il convient de distinguer entre les pensées suicidaires, les tentatives de suicide et les suicides effectifs.

Les facteurs de risque de tentative de suicide et de suicide chez les dépressifs sont très similaires. Les principaux sont [17, 18]:

- sexe féminin (tentatives de suicide), sexe masculin (suicides)
- antécédent familial de suicide/tentative de suicide
- agressivité et impulsivité
- degré de sévérité de la dépression
- désespérance
- idées suicidaires
- tentatives antérieures de suicide
- hospitalisation psychiatrique dans un passé récent
- facteurs actuels de stress (événements dans la vie du patient)
- comorbidité psychiatrique
- consommation d'alcool et de drogues

Antidépresseurs et suicidalité/ suicide chez les adultes

La question de l'augmentation du risque de comportement suicidaire et de suicide par les antidépresseurs doit être réexaminée à l'aune des éléments de preuve directs (bases de données d'études cliniques) et indirects (études pharmaco-épidémiologiques) parus dans la littérature actuelle.

Preuves directes

Une analyse des données d'enregistrement de la FDA pour neuf différents antidépresseurs a compté 77 suicides pour 48 277 patients dépressifs traités. Les résultats n'ont révélé aucune différence significative entre les ISRS, d'autres antidépresseurs et le placebo [19]. Concentrée

exclusivement sur les données d'études contrôlées, une récente analyse des données de la FDA par Hammad et al. [20] a cependant inclus tous les troubles anxieux en plus des dépressions. Dans les 207 études sur la dépression menées chez 40 028 patients, il s'est produit 21 suicides, ce qui représente un taux de suicide (rate ratio [RR] basé sur le nombre de suicides pour 100 000 années-patients) sous traitement actif (par rapport au traitement par placebo) de 1,07 (intervalle de confiance [IC]: 0,1-63,4) et montre que le traitement par des antidépresseurs n'augmente pas le taux de suicide. Deux suicides ont été enregistrés dans les 44 études totalisant 10 972 patients atteints de troubles anxieux. On en déduit que le taux de suicide sous ISRS par rapport au placebo s'élevait ici à 0,9 (IC: 0-71,4). Une méta-analyse de Fergusson et al. [21] qui incluait 345 études en double aveugle sur des ISRS totalisant 36 445 patients a montré un taux accru de tentatives de suicide (rapport de cotes [OR = odds ratio]: 2,28; IC: 1,14-4,55) sous ISRS, mais pas d'augmentation des suicides (OR: 0,95; IC: 0,24-3,78). Aucune différence entre ISRS et antidépresseurs tricycliques n'était visible au niveau des rapports de cotes (OR) des tentatives de suicide.

Dans une autre méta-analyse de 477 études contrôlées chez plus de 40 000 patients, on a compté 16 cas de suicide; par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo, l'OR des patients traités par des antidépresseurs était de 1,24 (IC 95%: 0,21-6,71) [22].

Dans l'ensemble, ces analyses ne permettent pas de conclure à un taux de suicide accru sous traitement par des antidépresseurs, mais il existe des indices d'une multiplication des tentatives de suicide. Une restriction importante à considérer est que les patients suicidaires sont exclus de la plupart des études cliniques. Il faudrait réunir les données d'environ deux millions de patients pour pouvoir formuler des déclarations statistiquement concluantes [22].

Simon et al. [23] ont examiné le modèle temporel des suicides et tentatives de suicide sur la base des données d'assurance. Cette analyse de plus de 80 000 épisodes dépressifs a révélé dans tous les groupes d'âge une diminution des tentatives de suicide d'env. 65 immédiatement avant le début du traitement à 10 pour 100 000 patients une semaine après le début du traitement par des antidépresseurs.

Il existe depuis longtemps des traitements médicamenteux au long cours qui ont clairement prouvé leur efficacité à prévenir les suicides: c'est notamment le cas du lithium et de la clozapine (dans la schizophrénie) ainsi que des antidépresseurs tri- et tétracycliques dans les dépressions unipolaires [15, 24, 25]. Des traitements combinés par des stabilisateurs de l'humeur (lithium, valproate, lamotrigine, carbamazépine) semblent avoir un effet préventif particulièrement efficace sur le suicide [15].

Preuves indirectes

En Suède, des analyses de sang ont été effectuées chez toutes les 14 857 victimes de suicide des années 1992 à 2000. Des antidépresseurs n'ont pu être décelés dans le sang que dans 20% des cas [26].

En outre, une corrélation était constatée dans plusieurs pays entre la hausse de la fréquence de prescription d'antidépresseurs (en particulier d'ISRS) et la baisse des taux de suicide [13, 14]. On ne peut en déduire aucun lien de causalité, certes, mais ce constat n'est guère compatible avec l'hypothèse d'une hausse du taux de suicide par des antidépresseurs.

Des programmes de formation spécifiques pour médecins praticiens sur l'île suédoise de Gotland ont eu pour résultat que le nombre de suicides chez les femmes a pu être nettement diminué par des traitements antidépresseurs [27, 28].

Dans une étude danoise menée de 1995 à 1999, une baisse plus forte de la fréquence des suicides a été observée chez 438 625 patients qui s'étaient fait prescrire des antidépresseurs et avaient fait exécuter leur ordonnance que chez les 1 199 957 sujets témoins. On observait plus loin une corrélation directe entre le nombre de prescriptions et celui des ordonnances encaissées par individu, ainsi que la baisse des suicides [29]. Une évaluation supplémentaire des données de 1995 à 2000 a montré une diminution significative du taux de suicide sous traitement antidépresseur prolongé par rapport à des patients dépressifs non traités par des antidépresseurs [30].

Les résultats de l'étude finlandaise de Korkeila et al. [31], qui a comparé les fréquences des suicides entre 1994 et 2001 avec le nombre d'ordonnances exécutées pour des antidépresseurs pendant cette période, vont dans le même sens.

Dans l'étude de cohorte finlandaise de Tiihonen et al. [32], 15 390 patients non psychotiques ont été observés sur une période moyenne de 3,4 ans après avoir été hospitalisés entre 1997 et 2003 pour une tentative de suicide. Pendant la durée d'étude, il y a eu 602 suicides, 7136 tentatives de suicide suivies d'hospitalisation et 1583 décès non dus à un suicide. Le groupe de patients qui avait reçu un traitement antidépresseur montrait un risque accru de tentative de suicide, mais en même temps un risque réduit de suicide et de mort non due à un suicide. Quant au résultat montrant que les antidépresseurs (les ISRS surtout) étaient liés à une nette réduction de la mortalité totale (RR: 0,59; IC 95%: 0,49-0,71; $p < 0,001$), les auteurs le mettent principalement en rapport avec une baisse des décès d'origine cardiovasculaire et cérébrovasculaire. Dans la cohorte totale, cependant, la fluoxétine était associée au plus faible risque de suicide (réduction de 48%) (RR: 0,52; IC 95%: 0,3-0,93). Il y eut ici 6,7 décès pour 1000 années-patients, contre 11 décès chez des patients sans médication an-

tidépressive. Sous venlafaxine, au contraire, le risque de suicide était augmenté de 61% (RR: 1,61; IC 95%: 1,01-2,57) ce qui correspond à 22,5 décès par 1000 années-patients. Les résultats des 10-19 ans correspondaient à ceux de l'ensemble du groupe d'études, seul le risque de mortalité sous paroxétine était augmenté (RR: 5,44; IC 95%: 2,15-13,7; $p < 0,001$). Ces résultats doivent être jugés d'un œil critique pour ce qui est des suicides/tentatives de suicide, car le degré de sévérité de la maladie n'est probablement pas directement comparable d'un groupe à l'autre.

Antidépresseurs et suicide chez les enfants et les adolescents

Bien que nettement moins fréquent que chez les adultes, le suicide est l'une des causes les plus fréquentes de mort chez les jeunes dans les pays occidentaux [33]. Les dépressions avant l'âge de 10 ans sont rares; la prévalence dans ce groupe d'âge est de moins de 1%. Elle se situe de 2 à 6% entre la 10^e et la 14^e année pour atteindre à la puberté les mêmes valeurs qu'à l'âge adulte.

La symptomatologie dépressive de l'enfant se distingue souvent considérablement de celle de l'adulte. Alors que les symptômes comme l'humeur morose, l'apathie, le désintérêt, la diminution de l'activité, la perte d'entrain et les troubles du sommeil dominant chez les adultes dépressifs, les enfants se font plutôt remarquer par une humeur instable, une plus grande irritabilité, une faible tolérance aux frustrations, de brusques accès d'impulsivité et un comportement autodestructeur. D'autres symptômes caractéristiques dans l'enfance sont l'échec scolaire, des états douloureux d'étiologie peu claire ou encore des symptômes comme l'énurésie ou l'encoprésie.

Il est souvent difficile de déceler des pensées suicidaires [34]. Le taux de récurrences d'épisodes dépressifs est très fort chez les jeunes et s'élève à 12% après un an, 54% après trois ans et 69% après sept ans [35]. Le début précoce d'une maladie dépressive est associé à un mauvais pronostic pour la suite de son évolution.

De récentes études sur le traitement des enfants et des adolescents par des antidépresseurs indiquent une légère augmentation des symptômes suicidaires, mais pas des suicides. L'efficacité de divers antidépresseurs par rapport à un placebo n'a pas pu être clairement démontrée. Par ailleurs, les enfants sous antidépresseurs, en particulier sous ISRS, ont montré plus souvent un comportement suicidaire et agressif que les enfants sous placebo [36].

Dans ces études, la *suicidalité* était définie de manière à inclure non seulement des pensées suicidaires et les tentatives de suicide, mais aussi les comportements automutilants et agressifs. L'état des données devra, là aussi, être réexaminé à l'aune des preuves directes et indirectes.

Preuves directes

Wohlfahrth et al. [37] ont effectué une méta-analyse de toutes les 22 études contrôlées sur l'emploi des antidépresseurs en pédiatrie soumises à l'EMA (Agence européenne pour l'évaluation des médicaments). Dans ces études menées de 1984 à 2002 chez plus de 4000 enfants dépressifs, ils n'ont trouvé aucun cas de suicide, mais une augmentation significative d'un facteur 1,67 des symptômes de suicidalité ainsi qu'une augmentation non significative d'un facteur 1,33 dans les études sur les troubles d'anxiété.

Une méta-analyse analogue a été effectuée avec des données de la FDA tirées de 24 études chez 4582 patients traités par des ISRS [20, 38]. Là aussi, l'évaluation n'a permis d'identifier aucun cas de suicide. On a toutefois pu prouver l'induction de pensées suicidaires. Celles-ci étaient significativement plus fréquentes (facteur 1,66) sous médication antidépressive. Cela signifie que sur 100 enfants dépressifs, trois cas supplémentaires de pensées suicidaires apparaissent dans le cadre du traitement par des ISRS. Bien que les résultats des deux méta-analyses appellent à la prudence lors de l'emploi d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents, la FDA ne voit dans ses données aucune raison d'interdire les ISRS dans le traitement de ces patients [38].

La méta-analyse de Dubicka et al. [39], qui incluait de nouveaux antidépresseurs (ISRS + venlafaxine, mirtazapine), a révélé une légère hausse à court terme du risque de comportement suicidaire (mais pas de suicide) chez 4,8% des adolescents traités (71/1487), tandis que sous placebo, ce phénomène n'apparaissait que dans 3% des cas (38/1254). Ceci correspond à une augmentation du risque de 70% sous antidépresseurs. En raison des petits nombres de cas, il n'est pas possible d'émettre des affirmations sur les différents médicaments [39]. L'étude TADS (Treatment of Adolescent Depression Study) [40] a examiné 439 adolescents âgés de 12 à 17 ans dans un design randomisé à quatre bras (placebo, thérapie comportementale cognitive [TCC] seule, fluoxétine seule, TCC + fluoxétine). L'association a été significativement plus efficace que le placebo, la fluoxétine ou la TCC utilisés seuls. Toutefois, ni la fluoxétine seule ni la TCC seule ne se distinguaient significativement du placebo. Cette étude a été la première à examiner les événements suicidaires sous un abord prospectif. Les pensées suicidaires, qui existaient chez 29% des patients lors de l'inclusion dans l'étude, ont significativement diminué dans tous les quatre groupes de traitement. L'association de la fluoxétine et de la TCC a réduit le plus fortement les pensées suicidaires ($p = 0,02$). Sept participants sur les 439 patients (1,6%) ont entrepris une tentative de suicide pendant l'étude, sans qu'il y ait effectivement eu suicide.

La méta-analyse de Bridge et al. [41], la plus complète à l'heure actuelle, qui inclut 27 études

contrôlées sur la dépression, les troubles obsessionnels-compulsifs et les troubles anxieux chez les adolescents, montre aujourd'hui que le risque d'induction de pensées suicidaires et de tentatives de suicide sous antidépresseurs est plus faible qu'on l'admettait jusqu'ici. Aucun suicide n'a été enregistré, mais les patients traités par des antidépresseurs avaient un risque de 0,7%, faible mais significativement accru, de pensées et de comportement suicidaires (number needed to harm: 143), soit une valeur nettement inférieure à celle de 2% déterminée antérieurement par la FDA. Chez les adolescents, les antidépresseurs se sont montrés efficaces par rapport au placebo contre les dépressions (61 vs 50%), les troubles obsessionnels-compulsifs (52 vs 32%) et les troubles anxieux (69 vs 39%). Leur efficacité a donc été la plus faible sur les dépressions et la plus puissante sur les troubles anxieux. Les auteurs sont d'avis que les mises en garde de la FDA ne devraient pas empêcher les médecins d'utiliser avec prudence, et moyennant un bon monitoring, les antidépresseurs comme une de leurs options thérapeutiques de première intention chez les enfants et les adolescents. Le rapport bénéfice-risque est positif malgré un léger effet défavorable qui dépend toutefois fortement de l'âge [41].

Parmi les différentes substances, la fluoxétine – suivie du citalopram et de la sertraline – est celle pour laquelle l'efficacité est la mieux établie dans le traitement aigu et la prophylaxie des rechutes d'épisodes dépressifs chez les enfants et les adolescents [40, 41]. Les preuves d'efficacité sont plus nettes chez les adolescents que chez les enfants, probablement parce que le diagnostic chez les enfants est plus difficile à poser [42]. Le taux de suicide n'était pas augmenté sous traitement par la fluoxétine [43] et le citalopram [44].

Divers antidépresseurs ont également été étudiés dans le traitement des troubles obsessionnels-compulsifs et des troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent. Une méta-analyse publiée il y a deux ans sur les troubles obsessionnels-compulsifs a démontré l'efficacité de la paroxétine, de la fluoxétine, de la fluvoxamine, de la sertraline et de la clomipramine dans ce type d'affection. On n'a pas constaté d'élévation de la suicidalité dans les groupes traités [45]. Les ISRS ont également pu prouver leur efficacité dans les troubles anxieux des enfants et des adolescents [44-48], sans augmentation parallèle de la suicidalité.

Preuves indirectes

L'hypothèse selon laquelle les antidépresseurs réduisent plus qu'ils n'augmentent le *risque de suicide* est renforcée par des données épidémiologiques et toxicologiques. Au cours des vingt dernières années, on a observé dans plus de quinze pays une baisse de la fréquence des suicides chez les jeunes de 15 à 24 ans. Parallèlement, la prescription d'antidépresseurs – d'ISRS

surtout – dans le même groupe d'âge a significativement augmenté [43]. Les pays situés en tête pour l'augmentation et la densité des prescriptions ont montré non seulement la plus forte baisse des suicides, mais aussi les plus faibles taux de suicide, et ce aussi bien chez les jeunes que chez les adultes [31, 49, 50].

Ces résultats ont été confirmés par Gibbons et al. [51]. Cette étude, qui portait sur tous les événements de suicide chez les 5 à 14 ans aux Etats-Unis entre 1996 et 1998, a montré une relation inverse entre la fréquence des prescriptions d'ISRS et celle des suicides. Les régions qui prescrivait le plus souvent des ISRS affichaient le taux de suicide le plus bas (0,7 pour 100 000), tandis que ce taux était le plus élevé (1,7 pour 100 000) dans les régions situées en avant-dernière position dans la fréquence de prescription des ISRS.

Ces résultats sont corroborés par une étude toxicologique suédoise réalisée par Isacson et al. [26]. Dans cette étude menée sur plusieurs années, des analyses toxicologiques visant à rechercher des antidépresseurs ont été systématiquement effectuées dans tous les cas de suicide (n = 14 857) et les données comparées avec celles des décès par accident et par maladie durant la même période (n = 26 422). Il y a eu 52 cas de suicide chez les moins de 15 ans. Des antidépresseurs n'ont été décelés que chez sept victimes (tricycliques: 5; venlafaxine: 1; miansérine: 1; ISRS: aucun). Aucune victime ne présentait des traces d'ISRS, bien que les ISRS aient été la catégorie d'antidépresseurs la plus fréquemment utilisée dans ce groupe d'âge. Seules 13 des 326 victimes de suicide âgées de 15 à 19 ans avaient reçu un traitement antidépresseur (ISRS: 6; autres antidépresseurs: 7). Il est donc permis de dire que chez aucun jeune de moins de 15 ans en Suède, les ISRS n'ont pu agir comme facteur inducteur de suicide, et ce pendant huit ans [42, 52].

Chez les 15 à 19 ans, les patients traités par des ISRS montraient un risque relatif de suicide plus faible que les patients qui avaient pris un non-ISRS. D'autres études ont montré qu'aucun médicament n'était décelable post mortem chez plus de 80% des jeunes patients dépressifs auxquels on avait prescrit des antidépresseurs et qui s'étaient suicidés [53].

Jick et al. [8], se référant à la UK General Practice Database pour les années 1993 à 1999, ont examiné comment la suicidalité (comportement suicidaire et suicide) se présentait chez des jeunes de 10 à 19 ans traités par divers antidépresseurs. Les auteurs ont comparé deux antidépresseurs tricycliques, la dothiépine et l'amitriptyline, et deux ISRS, la fluoxétine et la paroxétine. Ils ont constaté une multiplication des pensées suicidaires et des tentatives de suicide (aucun suicide) au cours du premier mois de traitement, en particulier durant les neuf pre-

miers jours, sans différences significatives entre les substances.

Une étude danoise a comparé la fréquence des suicides chez 2569 enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans qui avaient été traités de 1995 à 1999 par des ISRS avec celle d'un échantillon comparatif à âge et sexe contrôlés de 50 000 personnes saines et non traitées. L'étude n'a révélé aucune hausse significative des suicides sous traitement par des ISRS [54]. Ces relations ne prouvent pas l'existence d'un effet préventif des antidépresseurs sur le suicide, mais elles sont incompatibles avec l'hypothèse d'une augmentation du risque de suicide par les antidépresseurs [42].

Le comportement automutilant peut-il être assimilé à la suicidalité?

La question si et comment les études sur la dépression chez les enfants et les adolescents établissent la distinction entre le comportement automutilant et la suicidalité est d'une importance cruciale pour l'interprétation de ces études. Le terme de comportement automutilant et auto-agressif désigne divers modes de comportement par lesquels les malades s'infligent délibérément des blessures. Cela va de simples entailles de la peau à des blessures plus fortes, dans le but de soulager la tension. Les comportements automutilants sont fréquents, mais souvent ils ne sont pas l'expression d'une suicidalité de l'individu.

Le comportement automutilant a connu une hausse au cours de la dernière décennie, chez les jeunes filles surtout. Chez les adolescents de sexe masculin, cette évolution s'accompagne d'une augmentation des suicides [55]. La prévalence du comportement automutilant chez les jeunes est estimée à 5-9% dans les pays occidentaux [56]. Ce comportement autodestructeur est considéré comme un facteur de risque de tentatives de suicide ultérieures [57]. C'est ainsi que l'on retrouve un comportement automutilant dans les antécédents de 40 à 50% des victimes de suicide [58]. La notion de «self-harm» utilisée dans les pays anglo-saxons inclut malheureusement toutes les tentatives de suicide. On n'est donc pas étonné que près de 5% des personnes qui présentent un comportement automutilant se suicident dans les neuf ans qui suivent [59].

Les facteurs de risque de comportement automutilant incluent, entre autres: âge, sexe féminin, statut socioéconomique défavorable, orientation sexuelle, dépression, dépendance vis-à-vis d'une substance, troubles anxieux et troubles de la personnalité [56, 60, 61]. Des facteurs déclencheurs fréquents sont des conflits avec les parents, les frères et sœurs ou des amis, un chagrin d'amour, des problèmes scolaires, des maladies physiques, une perception perturbée de sa propre valeur, une dépression et l'abus de substances [62].

Discussion

Les dépressions – unipolaires ou bipolaires – comptent parmi les maladies les plus éprouvantes et lourdes de conséquences qui soient. Elles apparaissent non seulement chez les adultes, mais souvent aussi chez les enfants et les adolescents et leur pronostic est alors particulièrement défavorable. La suicidalité est un fréquent symptôme d'épisodes dépressifs qui conduit au suicide dans environ 4 à 15% des cas, selon le degré de sévérité et les facteurs de risque en présence. D'après plusieurs études, le risque de suicide est le plus élevé dans la phase aiguë et après la sortie de l'hôpital; il est en outre corrélé à la sévérité de la dépression et à l'ampleur des troubles du sommeil, des symptômes anxieux, du pessimisme, des pensées suicidaires et des symptômes obsessionnels. Un diagnostic précoce et un traitement adéquat – composé le plus souvent d'un traitement médicamenteux associé à une psychothérapie – sont par conséquent prioritaires.

La discussion sur le bénéfice et les risques d'un traitement par des antidépresseurs doit inclure le risque résultant d'un «non-traitement». Pour l'évaluation du risque d'une *absence de traitement*, on peut faire appel à des données épidémiologiques et toxicologiques (preuves indirectes). Il s'agit en l'espèce des analyses de sang pour la recherche d'antidépresseurs après un suicide, de la fréquence de prescription d'antidépresseurs et de la corrélation de ces résultats avec les taux de suicide. On découvre alors que la plupart des victimes de suicide, jeunes ou adultes, ne recevaient aucun traitement médicamenteux ou étaient insuffisamment traités. En revanche, lorsque les patients étaient traités par des antidépresseurs, le taux de suicide était significativement plus bas. Ainsi, l'étude de Simon et al. [23] – avec plus de 80 000 épisodes dépressifs – n'a pu montrer aucune hausse des tentatives de suicide ou des suicides après le début du traitement par un antidépresseur. La fréquence des tentatives de suicide était maximale dans tous les groupes d'âge durant la semaine qui a précédé le début du traitement et a continuellement diminué après la prescription d'un antidépresseur. Les méta-analyses d'études contrôlées sont un bon moyen d'évaluer le bénéfice-risque d'un traitement par des antidépresseurs. Les données des adultes, des enfants et des adolescents doivent être évaluées séparément. Alors que de nombreuses études ont confirmé l'efficacité des antidépresseurs chez les adultes, la situation n'est pas encore suffisamment claire chez les enfants et les adolescents. A part la fluoxétine, on ne dispose d'aucun antidépresseur moderne dont l'efficacité soit démontrée par deux études contrôlées dans ce groupe d'âge [30, 42, 43]. Pour le groupe des antidépresseurs tricycliques, il n'existe d'une part aucune preuve d'efficacité

chez les adolescents, et d'autre part, le risque en cas d'intoxication est très élevé par rapport à des substances plus récentes. Le groupe d'étude de l'American College of Neuropsychopharmacology (ACNP Task Force) [43] souligne dans son rapport que d'autres formes de thérapie, y compris la psychothérapie, ne sont pas suffisamment accessibles aux adolescents et ne répondent pas aux critères d'efficacité exigés (efficacité démontrée dans deux études contrôlées).

En résumé, on peut retenir que les méta-analyses n'ont montré dans aucun groupe d'âge une hausse du taux de suicide sous antidépresseurs, mais qu'un tel traitement augmentait très légèrement la fréquence des pensées suicidaires et des tentatives de suicide chez les enfants et les adolescents [41]. Cette tendance s'observe également chez les adultes sous une forme atténuée. Bien que le débat scientifique ait fait naître l'impression que les antidépresseurs tricycliques et les ISRS se différencient sur le plan de la suicidalité (pensées suicidaires et tentatives de suicide), les dernières études n'ont pas permis de le confirmer [8, 21, 22]. Il importe cependant de souligner que les antidépresseurs tricycliques sont beaucoup plus toxiques et représentent un danger sérieux en cas de tentative de suicide [42]. Les différentes études ont donné des définitions diverses de la notion de suicidalité; elles n'étaient pas spécifiquement conçues pour une évaluation du risque de suicide.

Comme nous l'avons mentionné, toutes les automutilations ne sont pas des tentatives de suicide, quand bien même elles sont considérées comme des prédicteurs d'une tentative de suicide ultérieure. En dépit des grands nombres de patients, les événements suicidaires dans les études présentées ici sont trop peu nombreux [22] pour autoriser des affirmations statistiquement solides. A cela s'ajoute que, pour des raisons éthiques, une suicidalité élevée est un critère d'exclusion dans les études randomisées en double aveugle et contrôlées par placebo.

L'incertitude quant à l'effet des antidépresseurs chez les enfants tient essentiellement au nombre limité d'études effectuées dans ce groupe d'âge, un fait qui pourrait s'expliquer notamment par une réticence générale à donner des médicaments antidépresseurs à des enfants.

De manière générale, lorsqu'on entreprend un traitement par des antidépresseurs, il faut prendre en considération que:

- Tout traitement doit être étroitement surveillé, particulièrement durant les premières semaines.
- L'efficacité des antidépresseurs tricycliques n'est pas démontrée chez les adolescents.
- Les antidépresseurs tricycliques comportent un risque d'intoxication beaucoup plus élevé que les antidépresseurs récents, qui doivent donc être préférés même au risque d'une suicidalité aiguë.

- Les ISRS et les antidépresseurs tricycliques peuvent induire ou renforcer des pensées suicidaires durant la phase initiale du traitement. Il est possible que les effets indésirables d'antidépresseurs modernes tels que troubles du sommeil, excitation, agitation, irritabilité et colère – ou leurs effets néfastes sur des troubles bipolaires non identifiés – augmentent le risque d'actions suicidaires [64].
- L'inhibition peut être le seul élément qui empêche des patients gravement dépressifs de mettre leurs impulsions suicidaires à exécution. Chez ces patients, le début d'un traitement par des antidépresseurs peut induire une augmentation d'activité qui, parfois, favorise une hausse passagère de la suicidalité. Ce risque prévaut généralement pendant la première phase d'amélioration, qu'elle soit l'effet d'antidépresseurs, d'une psychothérapie ou d'une évolution spontanée [65].
- La notion de «suicidalité» embrasse un groupe hétérogène de pensées et de modes de comportement. Le spectre s'étend du désir passif de mourir à des pensées suicidaires précises, des actions auto-agressives, des gestes parasuicidaires et à des tentatives de suicide, jusqu'au suicide effectif. Toute discussion sur la suicidalité – avec ou sans antidépresseurs – doit tenir compte de cette distinction, car les différentes facettes de la suicidalité montrent une certaine variabilité entre les fréquences relatives des différents tableaux cliniques (voir par ex. les troubles unipolaires et bipolaires).
- Il est souvent impossible de distinguer si la suicidalité est un composant de la maladie de base ou l'effet indésirable d'un antidépresseur [33].

Les mises en garde de la FDA en octobre 2004 ont entraîné une diminution de 18% en un an de la fréquence de prescription des antidépresseurs aux enfants et aux adolescents [66]. Bien que l'on ne connaisse pas encore les conséquences définitives de cette baisse, le «Center for Disease Control and Prevention» a annoncé pour 2004, et pour la première fois après plus de dix ans, une augmentation de 14% du taux de suicide chez les adolescents. Aux Pays-Bas, le taux de suicide a augmenté de 49% pendant la même période [67]. Plusieurs experts sont convaincus que cette évolution est liée à la diminution de la fréquence des prescriptions d'antidépresseurs par suite de la mise en garde de la FDA [68].

Résumé

Les antidépresseurs ont prouvé leur action antidépressive et préventive des rechutes chez l'adulte. L'amélioration de l'épisode dépressif est généralement suivie d'une diminution des pen-

sées et impulsions suicidaires. Aucune preuve de cet effet préventif des antidépresseurs sur le suicide n'a pu être apportée à ce jour et il ne sera guère possible de l'apporter pour des raisons de méthodologie [42]. Dans la discussion sur la suicidalité, il importe de distinguer le suicide proprement dit des symptômes de la suicidalité (tentatives de suicide, automutilations, pensées suicidaires).

Les suicides dans le cadre d'études cliniques sont très rares; le risque absolu est de 0,01% d'après des méta-analyses de la FDA [67]. La plupart des suicides étaient le fait de patients dépressifs qui n'avaient pas reçu d'antidépresseurs. Ceci est vrai pour les adultes comme pour les adolescents et les enfants. D'où la priorité absolue qui doit être accordée au traitement conséquent de la dépression. Les données de nombreux pays ont clairement montré que le taux de suicide baissait dès lors que l'on augmentait la prescription d'antidépresseurs. Alors que dans aucun groupe d'âge, il n'existe des preuves d'un accroissement pharmacogène de la fréquence des suicides, on constate chez les enfants et les adolescents une hausse des symptômes de suicidalité sous antidépresseurs qui, au vu de la méta-analyse la plus actuelle, celle de Bridge et al. [41] qui inclut encore plus d'études, est nettement plus faible qu'on l'admettait jusqu'ici.

Les mesures psychothérapeutiques et de thérapie familiale doivent cependant être considérées en priorité dans les cas légers et modérés affectant des patients de ce groupe d'âge. L'indication

du traitement par un antidépresseur chez un enfant ou un adolescent doit être précédée d'une évaluation consciencieuse du rapport bénéfice-risque et d'une bonne détermination de la pathologie et de son traitement, et implique une surveillance étroite avec évaluation régulière du risque de suicide. Les prédictors de suicide connus chez l'adulte – agitation, anxiété, insomnie, etc. – doivent également être surveillés chez l'enfant et traités en conséquence. Le lecteur trouvera aussi sur le site web de la FDA un guide pratique succinct de l'utilisation des antidépresseurs chez les enfants et les adolescents [69].

Il est essentiel que les adultes, les adolescents et les enfants atteints de troubles dépressifs reçoivent suffisamment tôt un traitement adéquat, car un «non-traitement» a une forte probabilité, non seulement d'entraver le développement personnel et professionnel, de diminuer la qualité de vie, d'accroître le risque de chronification avec son cortège de complications et de frais de santé considérables, mais aussi d'augmenter la fréquence des tentatives de suicide et des suicides.

Remerciements

Nous remercions le Prof. Dr Max Stäubli, ancien médecin-chef de médecine interne de l'Hôpital Zollikerberg, ainsi que le Dr Stefan Rennhard, spécialiste en médecine générale FMH à Niederhasli, pour la relecture du manuscrit et leurs précieuses suggestions.

Références

- Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1035-43.
- Hegerl U. Antidepressiva und Suizidalität. *Nervenarzt*. 2007; 78:7-14.
- Brent D. Antidepressants and suicidal behaviour: cause or cure? *Am J Psychiatry*. 2007;7:989-91.
- US Food and Drug Administration. FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behaviour in young adults who take antidepressant medications. May 2, 2007. Available from: www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm.
- Simon GE, Savarino J. Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1029-34.
- Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Mann JJ. Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1044-9.
- 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 years' follow-up. *Arch Suicide Res*. 2005;9(3): 279-300.
- Isacson G, Holmgren P, Ahlner J. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14857 suicides. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111:286-90.
- Søndergård L, Lopez AG, Andersen PK, Kessing LV. Continued antidepressant treatment and suicide in patients with depressive disorder. *Arch Suicide Res*. 2007;11(2):163-75.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Taanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1358-67.
- Hammad TA, Laughren TP, Racoosin J. Suicidality in paediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:332-9.
- Dubicka B, Hadley S, Roberts C. Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants. *Br J Psychiatry*. 2006;189:393-8.
- March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). Randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:807-20.
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, 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.
- Friedman RA, Leon AC. Expanding the black box – depression, antidepressants, and the risk of suicide. *N Engl J Med*. 2007;356:2343-6.

Vous trouverez la bibliographie complète [1-69] dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Dr Josef Hättenschwiler
Psychiatrische Universitätsklinik
Lenggstrasse 31
CH-8032 Zürich
jhaettenschwiler@bluewin.ch