

MÉMOIRE

DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMÉDICALE

Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en

Pharmacie Soutenu publiquement le 11 Juin 2019

par

Jean-Pierre MIET

5 décembre 1981, Longjumeau

Suicide et antidépresseurs
Etude cas/non-cas sur la base française de
Pharmacovigilance

JURY :

M le Professeur Jean-Paul BELON	(Président)
Mme le Dr Aurélie GRANDVUILLEMIN	(Directeur)
M le Professeur Stéphane GIBAUD	(Membre invité)
M le Professeur Benoit TROJAK	(Membre invité)

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, plagats, reproductions illicites encourt 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.

MÉMOIRE

DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMÉDICALE

Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en

Pharmacie Soutenu publiquement le 11 Juin 2019

par

Jean-Pierre MIET

5 décembre 1981, Longjumeau

**Suicide et antidépresseurs
Etude cas/non-cas sur la base française de
Pharmacovigilance**

JURY :

M le Professeur Jean-Paul BELON	(Président)
Mme le Dr Aurélie GRANDVUILLEMIN	(Directeur)
M le Professeur Stéphane GIBAUD	(Membre invité)
M le Professeur Benoit TROJAK	(Membre invité)

ANNEE 2018-2019

Professeurs

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
moléculaire LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOUÏ Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
GUERRIAUD Matthieu
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
enzymologie
ROCHELÉT Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Droit pharmaceutique
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire,

Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacie clinique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

CRANSAC Amélie

Pharmacie Clinique

PAST

Officine

BERNARD

Dominique-Alain

CADOT

Rachel

ATER

CHAMPY-TIXIER Anne-Sophie

Pharmacognosie



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de



La Faculté de Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements aux différentes personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail et sans qui celui-ci n'aurait pas été possible et tous ceux et celles qui m'ont accompagnés au cours de ces nombreuses années.

A Madame le Docteur Aurélie GRANDVUILLEMIN,

Pour avoir accepté de m'encadrer tout au long de cette thèse, pour le temps conséquent qu'elle m'a accordé, et pour son immense patience. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour tout cela. L'expérience acquise au sein du service de pharmacovigilance de Dijon pendant mon internat à son contact et celle de toute l'équipe du CRPV de Dijon m'a suivi dans mes différentes expériences professionnelles et continuera tout au long de ma carrière.

A Monsieur le Professeur Jean-Paul Belon,

Vous me faites l'honneur de présider aujourd'hui ce jury de thèse,

Veillez trouver ici le témoignage de mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Benoit TROJAK,

Vous me faites le plaisir d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse,

Veillez trouver ici ma plus profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

Au Monsieur le Professeur Stéphane GIBAUD,

Vous me faites le plaisir d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse,

Veillez trouver ici ma plus profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

Je remercie également,

**Les Dr Marion LEPELLEY du CRPV de Grenoble et Isabelle BOURGEOIS-MONDON
du CRPV de Toulouse,**

Pour leur travail de relecture et de correction. Bien sûr, ce travail n'aurait pas été possible sans le travail des différents CRPV et leur personnel pour leur travail de recueil de données sans lequel ce travail n'aurait pas été possible.

Monsieur Benjamin Esterni,

Pour son aide précieuse apportée dans la programmation en R.

Monsieur Colin MANSFIELD et madame Élise SAUNIER-VIVAR,

Pour leur relecture et leurs corrections de mon anglais.

A tous mes très nombreux anciens co-internes,

Merci d'avoir été présents tout au long de cette partie de ma vie, soyez assurés de mon amitié.

A mes amis de Tours et d'ailleurs.

A mes parents, ma sœur, mon frère, et toute ma famille,

Merci pour votre amour et votre soutien au cours de ces années, trouvez ici le témoignage de toute mon affection.

Et enfin Amélie,

Ma femme, mon amour qui m'a soutenue et poussée tout au long de ces années.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre, des Pharmaciens et de mes Condisciples :

- ✚ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ✚ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ✚ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- ✚ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES TABLEAUX PARTIE 1.....	11
LISTE DES TABLEAUX PARTIE 2.....	11
<i>LISTE DES TABLEAUX Article 1</i>	<i>11</i>
<i>LISTE DES TABLEAUX Article 2</i>	<i>11</i>
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES FIGURES PARTIE 1.....	12
LISTE DES FIGURES PARTIE 2.....	12
<i>LISTE DES FIGURES Article 1</i>	<i>12</i>
<i>LISTE DES FIGURES Article 2</i>	<i>12</i>
LISTES DES ABREVIATIONS.....	13
1^{ERE} PARTIE	15
INTRODUCTION	16
I. DEPRESSION ET SUICIDES.....	17
A. <i>Définitions.....</i>	<i>17</i>
B. <i>Epidémiologie</i>	<i>22</i>
II. PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE LA DEPRESSION	30
A. <i>Les antidépresseurs imipraminiques.....</i>	<i>32</i>
B. <i>Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).....</i>	<i>33</i>
C. <i>Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS).....</i>	<i>33</i>
D. <i>Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.....</i>	<i>34</i>
E. <i>Les autres antidépresseurs</i>	<i>34</i>
III. ANTIDEPRESSEURS ET SUICIDE.....	35
2^{NDE} PARTIE	38
RESUME EN VERSION FRANÇAISE	38
RESUME ET CONCLUSIONS.....	39
ARTICLE 1 EN VERSION ANGLAISE	42
ARTICLE 1: DRUGS ASSOCIATED WITH SUICIDE: CASE/NON-CASE STUDY IN THE FRENCH PHARMACOVIGILANCE DATABASE	36
A. <i>Introduction</i>	<i>39</i>
B. <i>Methods.....</i>	<i>40</i>
C. <i>Results.....</i>	<i>42</i>
D. <i>Discussion</i>	<i>47</i>
E. <i>References</i>	<i>54</i>
ARTICLE 1 EN VERSION ANGLAISE	57
ARTICLE 2: ANTIDEPRESSANTS AND SUICIDE: CASE/NON-CASE STUDY IN THE FRENCH PHARMACOVIGILANCE DATABASE	58
A. <i>Introduction</i>	<i>60</i>
B. <i>Material and Method</i>	<i>61</i>
C. <i>Results.....</i>	<i>63</i>

<i>D. Discussion</i>	70
<i>E. References</i>	75
CONCLUSIONS	78
BIBLIOGRAPHIE	80
BIBLIOGRAPHIE PARTIE 1	80
BIBLIOGRAPHIE PARTIE 2	84
<i>BIBLIOGRAPHIE Article 1</i>	84
<i>BIBLIOGRAPHIE Article 2</i>	86

LISTE DES TABLEAUX Partie 1

Tableau I : les principaux facteurs de risque du suicide (selon OMS 2014)	26
Tableau II : médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France au 1er Janvier 2015 dans l'indication du traitement des « épisodes dépressifs majeurs » par classe pharmacologique, principe actif (spécialité®)	31

LISTE DES TABLEAUX Partie 2

LISTE DES TABLEAUX Article 1

Table I Demographic, clinical and individual risk factors of suicide cases reported in French Pharmacovigilance Database (01 January 1985-19 March 2014).....	44
Table II Distribution of suspected drugs reported in suicides in the French Pharmacovigilance Database from 01 January 1985 to 19 March 2014 according ATC system.....	45
Table III Drugs suspected to induce suicide in the French Pharmacovigilance Database from 01 January 1985 to 19 March 2014.....	46

LISTE DES TABLEAUX Article 2

Table I Demographic and risk factors for drug induced suicide reported in the French Pharmacovigilance database between 10 January 1985 and 01 March 2014.....	65
Table II Listing of suspected (and concomitant) antidepressants involved in suicide events reported in the French Pharmacovigilance database, and the causal relationship.	66
Table III Details of suicide cases reported with agomelatine, duloxetine and escitalopram in the French Pharmacovigilance database.....	68
Table IV Estimation of patient exposure and number of suicide cases reported in the FPVD with agomelatine, duloxetine, and escitalopram in France during the first 4 years of commercialization....	69

LISTE DES FIGURES Partie 1

Figure 1 : arbre décisionnel de prescription pour la prescription d'antidépresseurs en cas d'épisode dépressif (ANAES 2002).....	31
--	----

LISTE DES FIGURES Partie 2

LISTE DES FIGURES Article 1

Figure 1 Flow chart of the study (FPVD, French Pharmacovigilance database; ICSR individual case safety report; ADR, adverse drug reaction).....	42
Figure 2 Repartition of medicine induced suicides cases by age group and sex.	43

LISTE DES FIGURES Article 2

Figure 3 Flow chart of the study (FPVD, French Pharmacovigilance database; ICSR individual case safety report; ADR, adverse drug reaction).....	63
Figure 1 Adverse drug reaction Reporting Odd Ratio for antidepressants suspected in 3 or more ICSRs of suicide in the French pharmacovigilance database until 19 March 2014.....	67

LISTES DES ABREVIATIONS

AD	Antidepressant
ADR	Adverse Drug reaction
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIM-10	Classification Internationale des Maladies version 10
CIM-11	Classification Internationale des Maladies version 11
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
ED	Episode Dépressif
EDM	Episode Dépressif Majeur
FPVD	French Pharmacovigilance Database
ICSR	Individual Case Safety Report
IRS	inhibiteur de la recapture de la sérotonine
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la serotonine.
IMAO	Inhibiteur de la mono amine oxydase
OMS (WHO)	Organisation Mondiale de la santé (World Health Organisation)
PT	Preferred Term
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMP	Risk Management Plan

ROR	Reporting Odd Ratio
SmPC	Summary of Product Characteristic
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
VIH (HIV)	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHB (HBV)	Virus de l'Hépatite B
VHC (HCV)	Virus de l'Hépatite C

1^{ère} PARTIE

DEPRESSION et ANTIDEPRESSEURS

INTRODUCTION

La dépression est la maladie psychiatrique la plus fréquente en France. Outre un impact sur la qualité de vie des patients, la dépression peut sous certaines conditions et en combinaison avec d'autres facteurs conduire à des comportements suicidaires. Le traitement de la dépression repose sur une prise en charge psychologique, et selon le degré de sévérité par une prise en charge pharmacologique notamment par des antidépresseurs. Bien que la consommation d'antidépresseurs en France ait tendance à diminuer depuis plusieurs années, le niveau de consommation des Français en antidépresseurs reste parmi les plus élevés dans le monde.

La prescription des antidépresseurs s'est généralisée au cours des années 90 avec l'arrivée de nouvelles classes d'antidépresseur notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) considérés comme moins toxiques que les molécules utilisées jusqu'alors.

Au début des années 2000, les autorités de santé Européennes et Américaines ont alerté les professionnels de santé sur un risque de suicide accru chez les adolescents traités par IRS. L'augmentation du risque de suicide chez les patients traités par IRS et autres antidépresseurs a fait l'objet de nombreuses publications. Bien que le débat ne soit pas complètement tranché et qu'une augmentation du risque de suicide chez les sujets traités par antidépresseurs ne soit pas établie de façon certaine, la plupart des études réalisées suite à ces alertes concluent à un effet bénéfique global des antidépresseurs sur le suicide y compris chez les adolescents et jeunes adultes. Toutefois il n'est pas formellement exclu que les antidépresseurs augmentent le risque suicidaire dans certaines populations.

Dans la mesure où les antidépresseurs ont pour indication le traitement des symptômes de la dépression, une augmentation du risque suicidaire associée à ces traitements apparaît comme paradoxale.

I. DEPRESSION ET SUICIDES

A. Définitions

Le terme dépression (ou état dépressif) est un terme générique largement utilisé dans la vie courante pour désigner un ensemble de pathologies de l'humeur associé à une baisse de motivation, une perte d'intérêt ou de plaisir, ou une baisse de l'estime de soi.

Pour l'OMS « la dépression constitue un trouble mental courant, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration »¹.

Toutefois cette définition, vague d'un point de vue médical, est peu propice à une utilisation dans le cadre d'études et est sujette à interprétation. Pour pallier à cela deux définitions plus techniques sont utilisées dans le cadre de la recherche clinique.

1. Episode dépressif

L'épisode dépressif ou l'Episode Dépressif Majeur (EDM) répondent à un certain nombre de critères précis. Deux définitions relativement similaires sont actuellement utilisées pour définir et caractériser l'EDM : la Classification Internationale des Maladies 10ème édition (CIM-10)² et le Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV)³.

Le diagnostic de l'épisode dépressif sera défini par la présence d'un certain nombre de symptômes alors que la sévérité de l'épisode dépressif sera évaluée sur la base de la sévérité des symptômes. Le caractère « isolé » ou « récurrent » de l'épisode sera défini par l'existence ou non d'épisode(s) antérieur(s) identifié(s).

¹ OMS (Organisation Mondiale de la Santé) La dépression Aide-mémoire N°369 Octobre 2012

[Consulté le 01/08/2018]. Disponible à partir de URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/fr/>

² OMS (Organisation Mondiale de la Santé) Classification internationale des maladies. 10ème éd. (Cim-10) [Consulté le 01/08/2014]. Disponible à partir de URL: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

³ American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author.

a) *Classification Internationale des Maladie-10 (CIM-10)*

L'épisode dépressif se décline en plusieurs niveaux selon la sévérité de l'épisode dépressif. Le diagnostic repose sur deux niveaux de symptômes, les symptômes typiques obligatoires et d'autres symptômes facultatifs. Les symptômes doivent être présents sur une période d'au moins deux semaines.

A. Symptômes typiques :

- *Abaissement stable de l'humeur (pas de variation d'un jour à l'autre ou selon les circonstances). Mais elle peut présenter des variations caractéristiques au cours du nycthémère.*
- *Diminution de l'intérêt et du plaisir.*
- *Réduction de l'énergie, entraînant une augmentation de la fatigabilité et une diminution de l'activité. Des efforts minimes entraînent souvent une fatigue importante.*

B. Symptômes autres :

- *Une diminution de la concentration et de l'attention.*
- *Une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi.*
- *Des idées de culpabilité ou de dévalorisation (même dans les formes légères).*
- *Une attitude morose et pessimiste face à l'avenir.*
- *Des idées ou actes auto-agressifs ou suicidaires.*
- *Une perturbation du sommeil.*
- *Une diminution de l'appétit*

La CIM-10 distingue 3 niveaux de sévérité (léger, moyen, sévère sans ou avec symptômes psychotiques) déterminés par le nombre et l'intensité des symptômes.

Épisode dépressif léger

- *Rempli ≥ 2 symptômes typiques, et ≥ 2 autres.*
- *Aucun de ces symptômes ne doit être sévère.*

Épisode dépressif moyen

- *Rempli ≥ 2 symptômes typiques, et ≥ 3 autres.*
- *Certains symptômes peuvent être sévères, mais non indispensable au diagnostic.*

Épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques

- *Rempli ≥ 3 symptômes typiques, et ≥ 4 autres.*
- *Plusieurs de ces symptômes doivent être sévères.*

Épisode dépressif sévère avec symptômes psychotiques

- *Rempli ≥ 3 symptômes typiques, et ≥ 4 autres.*
- *Plusieurs de ces symptômes doivent être sévères.*
- *Idées délirantes, hallucinations ou stupeur dépressive.*

Dans le cas d'un épisode dépressif sévère le patient est généralement incapable de poursuivre ses activités sociales, professionnelles ou domestiques, et le patient manifeste souvent des idées de suicide.

Dès le second épisode dépressif, le diagnostic de trouble dépressif récurrent est posé.

Le 18 Juin 2018 la version 11 de la Classification Internationale des Maladies⁴ a été publiée à destination des états membres de l'OMS et autres parties prenantes pour implémentation. Cette nouvelle version réorganise la classification des troubles des troubles dépressifs et distingue dorénavant les épisodes dépressifs isolés et les épisodes dépressifs récurrents. La CIM-10 différenciait dépression légère, modérée et grave en fonction du nombre, du type et de la gravité des symptômes, ainsi que de leur impact. Les sous-types de sévérité ont été conservés en raison de leur utilité clinique et thérapeutique. Cependant, contrairement à la CIM-10, le nombre de symptômes requis pour évaluer la gravité n'a pas été précisée, tandis que l'impact de la gravité sur les troubles fonctionnels est devenu plus clair.

Selon la CIM-11, les troubles dépressif sont caractérisés par une humeur dépressive (triste, irritable, vide) ou une perte de plaisir accompagnée d'autres symptômes cognitifs, comportementaux ou neuro-végétatifs affectant considérablement la capacité de la personne à fonctionner. Il est précisé qu'un trouble dépressif ne doit pas être diagnostiqué chez des personnes ayant déjà vécu un épisode maniaque, mixte ou hypomanique, ce qui indiquerait la présence d'un trouble bipolaire.

- Le trouble dépressif en un seul épisode se caractérise par la présence ou l'histoire d'un épisode dépressif sans antécédent d'épisodes dépressifs. Un épisode dépressif se caractérise par une période d'humeur dépressive quasi quotidienne ou par un moindre intérêt pour des activités d'au moins deux semaines accompagnées d'autres symptômes, tels qu'une difficulté à se concentrer, un sentiment d'inutilité ou une culpabilité excessive ou inappropriée, un désespoir, des pensées récurrentes de mort ou de suicide, des changements d'appétit ou de sommeil, une agitation ou un retard psychomoteur et une réduction de l'énergie ou de la fatigue. Il n'y a jamais eu d'épisodes maniaques, hypomaniaques ou mixtes antérieurs, ce qui indiquerait la présence d'un trouble bipolaire.
- Le trouble dépressif récurrent est caractérisé par une histoire ou au moins deux épisodes dépressifs séparés par au moins plusieurs mois sans trouble de l'humeur important.

⁴ OMS (Organisation Mondiale de la Santé) Classification internationale des maladies. 11ème éd. (Cim-10) [Consulté le 01/04/2019]. Disponible à partir de URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

b) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Revision 5 (DSM-IV-TR)

D'une manière similaire le DSM définit le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé comme décrit ci-dessous :

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

- *Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet.*
- *Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).*
- *Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex., modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.*
- *Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.*
- *Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).*
- *Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.*
- *Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée presque tous les jours.*
- *Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).*
- *Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.*

B. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.

D. L'apparition de l'épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique et un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou d'épisode hypomaniaque.

Comme pour la CIM-10, la sévérité de l'épisode dépressif est évaluée par le nombre de symptômes et leur intensité :

- Episode dépressif caractérisé léger est défini par la présence de 5 ou 6 symptômes généraux accompagnée soit : d'une incapacité fonctionnelle légère ou d'une capacité fonctionnelle normale mais au prix d'efforts importants et inhabituels
- Episode dépressif caractérisé sévère est défini par la présence de pratiquement tous les symptômes généraux accompagnée d'une incapacité nette observable
- Episode dépressif caractérisé modéré est défini par un niveau intermédiaire pour le nombre de symptômes généraux et la capacité fonctionnelle.

2. Le suicide

L'OMS définit le suicide comme l'acte de se donner délibérément la mort⁵ tout en précisant que cette définition a fait l'objet de nombreuses discussions. Le suicide appartient au continuum des comportements suicidaires et en est l'ultime étape. Le comportement suicidaire est défini comme un ensemble de comportements allant des idées suicidaires au suicide en passant par la planification du suicide et la tentative de suicide.

Si la définition de l'acte de suicide apparaît simple, de nombreuses problématiques apparaissent quand la question de quantifier le nombre de suicide se pose. Et bien que cette problématique dépasse le cadre de ce travail, il convient de garder à l'esprit que la qualification d'un décès en suicide repose sur une analyse parfois compliquée du contexte ayant conduit au décès : peut-on exclure un accident, un meurtre, une cause naturelle? Y avait-il une intentionnalité de mourir? Renoncer à des soins médicaux vitaux peut-il être considéré comme un suicide ? Autant de questions et de possibilités que les différents acteurs impliqués doivent aborder avant de conclure à un suicide.

⁵ OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.

B. Épidémiologie

1. Dépression

L'OMS estime à plus de 350 millions le nombre de personnes atteintes de dépression dans le monde, ce qui en fait la première cause d'incapacité dans le monde⁶.

En France, selon les résultats de l'enquête Anadep⁷, près d'une personne sur deux a présenté une période de tristesse ou de perte d'intérêt d'au moins 15 jours au cours de sa vie. En se basant sur les symptômes utilisés pour le diagnostic d'EDM, 18 % des Français ont présenté au moins un EDM au cours de leur vie dont la moitié a été rapportée comme sévère et les données des baromètres santé 2005 et 2010⁸ évaluent en population générale en France la prévalence d'un épisode dépressif caractérisé au cours des douze derniers mois à 7,8 %.

Les résultats du baromètre santé 2017⁹ montrent que près d'une personne sur dix avait vécu un EDM au cours des 12 derniers mois. Les populations présentant la prévalence la plus élevée étaient : les femmes, notamment celles âgées de 35-44 ans, les personnes de moins de 45 ans, les chômeurs et autres inactifs, les personnes veuves ou divorcées et les personnes déclarant de faibles revenus. Ce baromètre met également en évidence une augmentation de la prévalence +1,8 points sur la période 2010 – 2017, cette augmentation est sensible chez les femmes (+3 points), les 35-44 ans (+4 points), les chômeurs (+5 points) et les individus déclarant des revenus faibles (+3 points). Cette augmentation fait suite à une période de stabilité observée entre 2005 et 2010.

Bien que la dépression touche l'ensemble de la population, quelques disparités sociodémographiques peuvent être soulignées.

Il apparaît que les femmes sont les plus exposées aux troubles dépressifs, en effet, alors qu'un homme sur dix présentera un ED au cours de sa vie, deux fois plus de femmes, soit près d'une femme sur cinq présentera un ED dans sa vie¹⁰.

⁶ OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.

⁷ Chan Chee C., Beck F., Sapinho D., Guilbert P (dir.), La dépression en France – Enquête Anadep 2005, Saint-Denis : INPES, coll. Études santé, 2009, 208 p.

⁸ Baromètres santé 2005 et 2010, Inpes. [Consulté le 01/08/2018]. Disponible à partir de URL : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/index.asp>

⁹ Raphaël Andler et al. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du baromètre santé 2017. BEH 32-33 | 16 octobre 2018 | 637

¹⁰ Leroux I., Morin T., 2006 « Facteurs de risques de l'épisode dépressif en population générale », DREES, Études et Résultats, n° 545, décembre.

De même la fréquence des ED varie selon l'âge, l'âge moyen de survenue du premier épisode dépressif se situe vers 30 ans, âge à partir duquel la fréquence des ED augmente avant de redescendre à partir de 65 ans¹⁰.

Parmi les facteurs sociaux identifiés comme facteurs de risque associés aux ED, nous retrouvons le chômage ou l'inactivité, le statut conjugal et les événements familiaux tels que la séparation, le divorce, le veuvage¹⁰.

L'ED prolongé associé à une intensité modérée ou sévère peut impacter de manière importante la qualité de vie, entraînant une souffrance importante et altérant significativement la vie familiale et/ou professionnelle. Outre des répercussions sur la qualité de vie des personnes, la dépression a également des répercussions économiques majeures en termes de diminution de productivité, arrêts de travail et de coûts pour les systèmes de santé.

2. Suicide

Les chiffres du suicide dans le monde¹¹

Selon les chiffres de l'OMS plus de 800 000 personnes se suicident tous les ans à travers le monde. Pour l'année 2012 les suicides ont représenté 1,4 % de l'ensemble des décès dans le monde faisant du suicide la 15^{ème} principale cause de mortalité.

Il existe une grande variabilité des taux de suicide dans le monde que ce soit en fonction de l'âge ou du sexe. De façon générale les suicides sont plus nombreux chez les hommes que chez les femmes avec un rapport Homme/Femme des décès par suicide compris entre 1 et 3 selon le niveau de revenu des populations. Les taux de décès par suicide sont généralement plus élevés chez les sujets de plus de 70 ans. Les taux les plus bas étant retrouvés chez les sujets de moins de 15 ans. Toutefois si l'on considère le nombre de décès, le suicide touche principalement la population active des jeunes adultes et l'adulte d'où un impact socio-économique important. A l'échelle mondiale le suicide est la deuxième cause de mortalité chez les 15-29 ans.

Dans la période 2000-2012, le nombre de suicide a baissé passant de 883000 en 2000 à 804000 en 2012, et ce malgré l'augmentation de la population mondiale. Mais ces chiffres sont très variables d'une zone géographique à l'autre.

Devant le fardeau que représente encore le suicide sur le plan international, l'OMS a mis en place un plan de lutte et de prévention contre le suicide.

¹¹ OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.

Les chiffres du suicide en France¹²

Le suicide est également un problème majeur de santé publique en France. Près de 220 000 tentatives de suicide sont prises en charge chaque année par les services d'urgences et un peu plus de 10 000 personnes meurent par suicide. A titre de comparaison cela représente chaque année près de 3 fois le nombre de morts sur la route. En France les suicides impliquent dans les trois quart des cas des hommes tandis que les tentatives de suicide impliquent majoritairement des femmes qui sont concernées dans deux tiers des hospitalisations pour tentative de suicide.

En France tout décès fait l'objet de la rédaction d'un certificat de décès par un médecin (ou par un organisme médical en cas d'investigations complémentaires) qui sera transmis au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (CépiDc-Inserm) que se chargera de coder les causes médicales de décès (selon la CIM-10 de l'OMS) et de fournir les statistiques de décès en France.

Les 3 classes d'âge les plus touchées par le suicide sont les 45-54 ans (22 % des suicides), les 35-44 ans (17 % des suicides) et les 55-64 ans (17 % des suicides). Si seulement 9.4 % des suicides impliquent la classe d'âge des 25-34 ans, ceux-ci représentent la première cause de décès dans cette classe d'âge (20.6 % du total des décès). De même 4.8 % des suicides impliquent la classe d'âge des 15-24 ans mais les suicides représentent la deuxième cause de mortalité juste après les accidents de la route. En France l'incidence des suicides augmente avec l'âge.

Entre 1990 et 2010 le nombre de suicide annuel en France métropolitaine est passé de 11 403 à 10 333. Malgré cette baisse la France reste parmi les pays européens ayant le taux de suicide le plus élevé, en 2010 le taux de suicide pour 100 000 habitants en France était de 10.7 contre une moyenne européenne de 11.8.

L'impact économique¹³ du suicide et des tentatives de suicide en France a été estimé pour l'année 2009 à près de 5 milliards d'euros comprenant les coûts liés aux services de secours, aux hospitalisations et les coûts engendrés par la perte de productivité pour la victime et ses proches.

¹² État des lieux du suicide en France, 4 juillet 2013. Direction générale de la santé (DGS), Sous-direction « Santé des populations et prévention des maladies chroniques »

¹³ « Estimation du fardeau économique du suicide et des tentatives de suicide en France en 2009 », K. Chevreul, M-A. Vinet, A. Le Jeannic, T. Lefèvre ; C. Quelen. Etude à paraître de l'Unité de recherche en économie de la santé (URC ECO)

Devant l'importance de ce sujet en termes de santé publique le gouvernement a créé en septembre 2013 l'Observatoire national¹⁴ du suicide (auprès du ministre chargé de la santé). Il s'agit d'un observatoire indépendant et pluridisciplinaire dont les missions sont les suivantes:

- coordonner les différents producteurs de données et améliorer le suivi des suicides et tentatives de suicide ;
- développer la connaissance des facteurs de risque et des mécanismes conduisant aux suicides et aux tentatives de suicide, afin d'en améliorer la prévention ;
- promouvoir et valoriser les dispositifs de collecte, de suivi et d'alerte sur le suicide en participant à la diffusion des résultats et en facilitant l'accès aux bases de données ;
- évaluer l'effet des politiques publiques en matière de prévention du suicide et des tentatives de suicide ;
- produire des recommandations, notamment en matière de prévention.

Deux entités collaborent au sein de cet observatoire. L'Institut de Veille Sanitaire (INVS) est en charge de la surveillance des suicides et des tentatives de suicide tandis que la Drees (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) est en charge de promouvoir les activités de recherche en lien avec le suicide afin d'améliorer les connaissances sur ce thème.

Le 1^{er} rapport de l'observatoire national du suicide intitulé « SUICIDE État des lieux des connaissances et perspectives de recherche » a été publié en Novembre 2014¹⁵ et rejoint les conclusions de l'OMS. En Février 2018, le 3^{ème} rapport¹⁶ chiffrait à, 8 885 décès par suicide pour l'année 2014, soit près de 24 décès par jour. Ce rapport confirmait une baisse du taux de suicide entre 2003 et 2014 de l'ordre de 26 %, toutefois la France présente toujours, au sein des pays européens, un des taux de suicide les plus élevés derrière les pays de l'Est, la Finlande et la Belgique.

¹⁴ Décret n° 2013-809 du 9 septembre 2013

¹⁵ Observatoire National du suicide. [Consulté le 01/04/2019]. Disponible à partir de URL: http://www.drees.sante.gouv.fr/l-observatoire-national-du-suicide-ons,11209.html#creation_de_l_observatoire_national_du_suicide

¹⁶ Observatoire National du suicide. [Consulté le 01/04/2019]. Disponible à partir de URL: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/la-drees/observatoire-national-du-suicide-ons/suicide-enjeux-ethiques-prevention-singularites-suicide-adolescence>

Les facteurs de risque¹⁷

Les facteurs de risque du suicide sont nombreux et en faire une liste exhaustive serait illusoire, toutefois l'OMS a proposé dans le cadre de son programme de lutte contre le suicide une liste relativement exhaustive des principaux types de facteur de risque associés au suicide (tableau I). Cette classification distingue les facteurs de risque liés à l'individu lui-même et les facteurs extérieurs liés à la société, à la communauté et aux relations. Cette liste a vocation à présenter les différents axes de prévention et de lutte contre le suicide proposés par l'OMS, et le cadre de chaque catégorie doit être considéré comme fluctuant dans la mesure où la plupart de ces facteurs qu'ils soient individuels ou extra individuels sont intimement liés et interdépendants.

Il est important de préciser que les comportements suicidaires et les suicides ont une origine multifactorielle et résultent de la combinaison de plusieurs facteurs de risque qui sont pour la plupart du temps en interaction entre eux.

Tableau I : les principaux facteurs de risque du suicide (selon OMS 2014)

SYSTEME DE SANTE	OBSTACLES AUX SOINS
SOCIETE	Accès aux moyens Couverture médiatique inappropriée Stigmatisation associée à la demande d'aide
COMMUNAUTE	Catastrophes naturelles, guerres et conflits Stress lié à l'acculturation et au déplacement Discrimination Traumatisme ou abus
RELATIONS	Sentiment d'isolement et manque de soutien Relation conflictuelles, mésententes ou pertes
INDIVIDUS	Antécédent de tentative de suicide Troubles mentaux Usage nocif de l'alcool et autres substances psychoactives Perte d'emploi ou financière Désespoir Douleur chronique Antécédents familiaux de suicide Facteurs génétiques et biologiques

¹⁷ OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.

Parmi les facteurs de risque individuels de suicide^{18, 19}:

- Les antécédents de suicide représentent le facteur de risque le plus important²⁰.
- Les troubles mentaux constituent un facteur majeur de risque de suicide^{21, 22}, ils sont retrouvés chez près de 9 suicidés sur 10. Parmi les troubles mentaux associés au suicide la dépression est le plus fréquent, mais d'autres troubles tels que les troubles bipolaires ou la schizophrénie sont également associés à un risque de suicide important. Le risque de suicide est accru chez les personnes présentant plusieurs troubles mentaux. Si un trouble mental est fréquemment retrouvé chez les suicidés, toutes les personnes présentant un trouble mental ne présenteront pas de comportement suicidaire.
- La consommation d'alcool ou autres substances psychoactives²³ est associée à une augmentation significative du risque de suicide. Il est retrouvé une consommation abusive d'alcool ou autres substance psychoactives dans 25 % à 50 % des suicides. L'OMS estime que près d'un quart des suicides seraient attribuables à une consommation abusive d'alcool²⁴. La dépendance à des drogues ou autres substances psychoactives tels que le cannabis²⁵, l'héroïne, le tabac²⁶ constitue également un facteur de risque de suicide. Enfin le risque de suicide est d'autant plus important que la consommation d'alcool ou de substance psychoactive est associée à un ou plusieurs troubles mentaux.
- La douleur et les maladies chroniques^{27, 28} sont également des facteurs de risque de suicide importants. Parmi les maladies chroniques associées à un risque de suicide nous retrouvons principalement : les cancers, les maladies neurodégénératives, le handicap physique, les

¹⁸ OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.

¹⁹ Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):765-72.

²⁰ Christiansen E, Jensen BF. Risk of repetition of suicide attempt, suicide or all deaths after an episode of attempted suicide: a register-based survival analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007 Mar;41(3):257-65.

²¹ Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV, Fuller SA: Suicide rates in psychiatric in-patients: an application of record linkage to mental health research. *Aust NZ J Public Health* 1999; 23: 468-470

²² Baxter D, Appleby L: Case register study of suicide risk in mental disorders. *Br J Psychiatry* 1999; 175:322-326

²³ Murphy GE: Psychiatric aspects of suicidal behaviour: substance abuse, in *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide*. Edited by Hawton K, van Heeringen K. Chichester, UK, John Wiley & Sons, 2000, pp 135-146

²⁴ Miller NS, Mahler JC, Gold MS. Suicide risk associated with drug and alcohol dependence. *J Addict Dis*. 1991;10(3):49-61.

²⁵ Price C, Hemmingsson T, Lewis G, Zammit S, Allebeck P. Cannabis and suicide: longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2009 Dec;195(6):492-7.

²⁶ Bohnert KM, Ilgen MA, McCarthy JF, Ignacio RV, Blow FC, Katz IR. Tobacco use disorder and the risk of suicide mortality. *Addiction*. 2014 Jan;109(1):155-62.

²⁷ Johansson LM, Sundquist J, Johansson SE, Bergman B: Ethnicity, social factors, illness and suicide: a follow-up study of a random sample of the Swedish population. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:125-131

²⁸ Stenager EN, Madsen C, Stenager E, Boldsen J: Suicide in patients with stroke: epidemiological study. *Br Med J* 1998; 316: 1206-1210

maladies infectieuses chroniques²⁹ (infection par VIH, VHB, VHC), le diabète³⁰, les maladies coronariennes³¹. Toutes ces maladies chroniques et la douleur associée ont des répercussions à la fois physiques mais également sociales tels que la perte d'autonomie, la perte d'emploi, la stigmatisation, l'isolement pouvant expliquer un risque suicidaire plus important.

-Les antécédents familiaux de suicide constituent un facteur de risque de suicide. Le traumatisme (stress, détresse, culpabilité...) induit chez les membres de la famille, la modification des relations familiales ou la stigmatisation, toutes ces raisons peuvent expliquer pourquoi les personnes touchées par un suicide dans leur environnement familial présentent un risque de suicide plus important. Par ailleurs il faut noter que le risque de troubles mentaux et de suicide peut résulter de prédispositions génétiques et par conséquent familiales.

-Certains facteurs génétiques et biologiques semblent contribuer à l'état dépressif, aux comportements suicidaires et au suicide, parmi les explications neurobiologiques du suicide un déficit fonctionnel des communications par neurotransmetteurs notamment via la noradrénaline et la sérotonine est celle actuellement admise.

-Partant du paradigme que la dépression résulterait en partie d'un déficit fonctionnel en neurotransmetteurs notamment noradrénaline et sérotonine, des prédispositions génétiques associées à une baisse du fonctionnement noradrénergique et sérotoninergique peuvent expliquer un risque de suicide plus important chez certaines personnes.

Parallèlement à la classification des risques présentée par l'OMS qui présente l'avantage de l'exhaustivité, la Conférence de consensus sur la crise suicidaire de 2000³² propose une approche différente en distinguant les facteurs primaires, secondaires et tertiaires permettant d'identifier les facteurs sur lesquels il est possible d'intervenir :

- facteurs primaires : les troubles psychiatriques, les antécédents personnels et familiaux de suicide, la communication d'une intention suicidaire ou une impulsivité ; ils sont en interaction, ont une valeur d'alerte importante au niveau individuel et surtout pourront être influencés par les traitements ;
- facteurs secondaires : les pertes parentales précoces, l'isolement social, le chômage, les difficultés financières et professionnelles, les événements de vie négatifs ; ils sont observables

²⁹ Jia C-X, Mehlum L, Qin P. AIDS/HIV infection, comorbid psychiatric illness, and risk for subsequent suicide: a nationwide register linkage study. *J Clin Psychiatry*. 2012 Oct;73(10):1315–21

³⁰ Sarkar S, Balhara YPS. Diabetes mellitus and suicide. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Jul;18(4):468–74.

³¹ Larsen KK. Depression following myocardial infarction--an overseen complication with prognostic importance. *Dan Med J*. 2013 Aug;60(8):B4689.

³² Conférence de consensus « La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge », 19 et 20 octobre 2000.

dans l'ensemble de la population et faiblement modifiables par la prise en charge et n'ont qu'une faible valeur prédictive en l'absence de facteurs primaires ;

- facteurs tertiaires : appartenant au sexe (masculin), à l'âge (grand âge et jeune âge), à une période de vulnérabilité (phase prémenstruelle), ils ne peuvent être modifiés et n'ont de valeur prédictive qu'en présence de facteurs primaires et secondaires.

Méthodes de suicide³³

Au niveau mondial les données sur les méthodes de suicide (code CIM-10 de X60 à X84) sont assez limitées dans la mesure où moins de la moitié des pays membres de l'OMS collectent cette information, au final cette information n'est disponible que pour 28 % des suicides dans le monde.

Comme pour les autres paramètres épidémiologiques, les méthodes de suicide varient énormément d'une zone géographique à l'autre et selon le niveau de revenus du pays.

Dans les pays occidentaux à haut revenus, la pendaison est la méthode plus employée et est retrouvée dans la moitié des suicides, l'utilisation d'une arme à feu est rapportée dans 1 suicide sur 5 et constitue par la même la deuxième méthode la plus employée. A noter que le nombre élevé de suicide par arme à feu est principalement le fait des pays américains à haut revenus dans lesquels elles sont impliquées dans presque un suicide sur deux contre seulement 4,5 % dans les pays à haut revenus équivalent. Dans les pays à faible revenu le suicide par auto intoxication aux pesticides est estimé à près de 30 %, ce qui pourrait constituer l'une des méthodes de suicide les plus utilisées dans le monde.

En France pour l'année 2011, la pendaison était la principale méthode de suicide et était rapportée dans 1 suicide sur 2, suivi par la prise médicaments (14 %) et l'utilisation d'arme à feu (14 %), tandis que les sauts d'un lieu élevé (7 %) arrivaient en quatrième position. Toutefois il convient de noter que derrière ces chiffres il existe une grande variabilité selon le sexe. Pour les hommes, la proportion de suicide par pendaison est de 58 % contre 37 % pour les femmes, alors que la proportion de suicide par prise de médicament (ou autres substances) est de 28 % chez les femmes.³⁴

³³ OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.

³⁴ Observatoire National du suicide. [Consulté le 01/04/2019]. Disponible à partir de URL: http://www.drees.sante.gouv.fr/l-observatoire-national-du-suicide-ons.11209.html#creation_de_l_observatoire_national_du_suicide

II. PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE LA DEPRESSION

La prise en charge des épisodes dépressifs vise principalement à améliorer la symptomatologie et les répercussions de la maladie dans la vie des patients tant sur le plan personnel que professionnel et à prévenir autant que possible le risque de suicide chez ces patients.

Cette prise en charge repose principalement sur 2 approches pouvant être combinées : la psychothérapie et l'utilisation d'antidépresseurs. Dans le cadre d'un épisode dépressif modéré ou sévère la prise en charge qu'elle soit d'ordre psychothérapique ou pharmacologique vise une rémission des symptômes et une diminution de leur impact sur le plan social, professionnel ou autres.

En 2002 l'ANAES publiait des recommandations pour la prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire.

Dans ce document l'ANAES recommandait pour la prise en charge des épisodes légers la psychothérapie en première intention puis l'utilisation d'antidépresseurs. Pour les épisodes dépressifs modérés les antidépresseurs étaient recommandés en première intention. En cas d'épisode dépressif sévère, l'utilisation des antidépresseurs seuls ou associés à une psychothérapie est considérée comme indispensable. Par ailleurs un traitement par neuroleptique est recommandé dans les formes psychotiques.

En 2005 puis en 2006, l'agence française des médicaments (AFSSAPS/ANSM) publiait 2 documents sur le bon usage des antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs. Dans ces documents l'ANSM rappelait les critères de diagnostic de la dépression (critères diagnostiques basés sur la CIM et le DSM) et que l'utilisation des antidépresseurs n'était recommandée que pour le traitement des EDM d'intensité modéré ou sévère. Par ailleurs ces documents rappellent que l'utilisation des antidépresseurs n'est pas recommandée pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisé d'intensité légère, pour le traitement des symptômes dépressifs ne correspondant pas aux épisodes dépressifs caractérisés ou le traitement des symptômes d'intensité sévère mais transitoires (Cf. Figure 1).

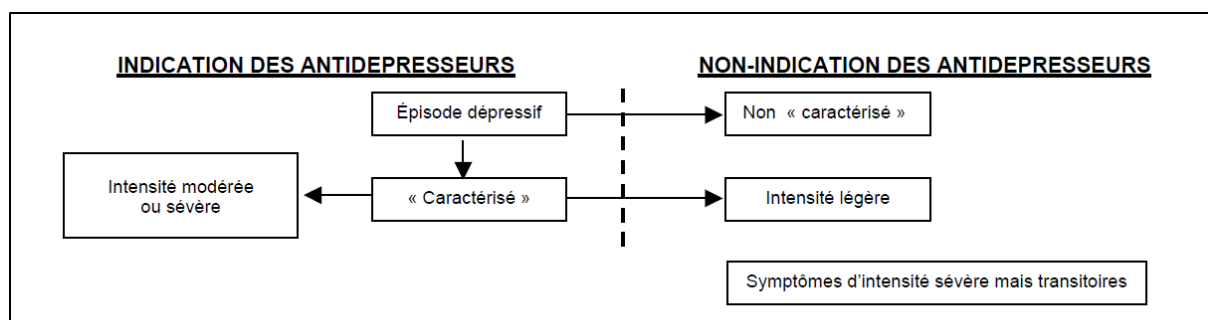


Figure 1 : arbre décisionnel de prescription pour la prescription d'antidépresseurs en cas d'épisode dépressif (ANAES 2002)

En 2018, plus d'une vingtaine de molécules disposent d'une indication dans le traitement des épisodes dépressifs. Toutes ces molécules sont indiquées pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs caractérisés.

Tableau II : médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France au 1er Janvier 2015 dans l'indication du traitement des « épisodes dépressifs majeurs » par classe pharmacologique, principe actif (spécialité®).

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	DCI (princeps)
IMIPRAMINIQUES	clomipramine (Anafranil®), amoxapine (Défanyl®), amitriptyline (Elavil®, Laroxyl®), maprotiline (Ludiomil®), dosulépine (Prothiaden®), doxépine (Quitaxon®), trimipramine (Surmontil®), imipramine (Tofranil®)
INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)	citalopram (Séropram®), escitalopram (Séroplex®), fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), paroxétine (Deroxat®), sertraline (Zoloft®)
INHIBITEUR RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET NORADRENALINE (IRSN)	milnacipran (Ixel®), venlafaxine (Effexor®), duloxétine (Cymbalta®)
IMAO NON SELECTIFS	iproniazide (Marsilid®)
IMAO SELECTIFS A	moclobémide (Moclamine®)
AUTRES ANTIDEPRESSEURS	miansérine (Athymil®), mirtazapine (Norset®), tianeptine (Stablon®), agomelatine (Valdoxan®)

Les antidépresseurs présentent une grande hétérogénéité tant sur le plan chimique ou pharmacologique. Dans la mesure où la dépression résulterait en partie d'un déficit fonctionnel en neurotransmetteurs notamment noradrénaline et sérotonine, les différentes stratégies

pharmacologiques développées visent à augmenter la quantité de ces neurotransmetteurs au niveau cérébral. Il faut toutefois noter que d'un point de vue anatomique il n'a pas été identifié de site spécifiquement associé aux troubles dépressifs. De plus si la noradrénaline et sérotonine sont les principaux neurotransmetteurs impliqués dans les troubles dépressifs d'autres neurotransmetteur interviennent dans la dépression : système GABA-ergique, système dopaminergique, système cholinergique, récepteurs N-méthyl-D-aspartate, et plus récemment le système mélatoninergique. Les différents équilibres entre neurotransmetteurs sont complexes et de nombreux mécanismes de régulation et de rétrocontrôle sont à l'œuvre.

A. Les antidépresseurs imipraminiques

Cette classe pharmacologique est la plus ancienne. Les antidépresseurs imipraminiques agissent par une inhibition de la recapture sérotoninergique et/ou noradrénergique augmentant ainsi la concentration de ces neuromédiateurs au niveau des sites récepteurs, parallèlement un phénomène dit de « down-regulation » est observé conduisant à une diminution du nombre de récepteurs postsynaptique.

Cette classe pharmacologique n'a pas une spécificité pharmacodynamique très importante et d'autres effets pharmacologiques collatéraux sont responsables d'effet secondaires limitant leur utilisation, et exposant à des effets indésirables potentiellement graves notamment cardiaques en cas de surdosage. Parmi ces propriétés pharmacologiques collatérales nous retiendrons notamment des effets anticholinergiques périphériques et centraux, propriétés antihistaminique H1, anti adrénergique alpha central et périphérique, anti 5HT2 post synaptique. Si ces propriétés accessoires peuvent être responsables d'effet indésirables, certaines peuvent présenter un intérêt, un effet sédatif associé aux propriétés anti histaminique peut offrir un profil intéressant chez un patient agité.

Les principaux antidépresseurs imipraminiques commercialisés en France en 2015 sont : clomipramine (Anafranil®), amoxapine (Défanyl®), amitriptyline (Elavil®, Laroxyl®), maprotiline (Ludiomil®), dosulépine (Prothiaden®), doxépine (Quitaxon®), trimipramine (Surmontil®), imipramine (Tofranil®).

B. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les inhibiteurs de la mono amine oxydase (IMAO) inhibent de façon réversible ou irréversible la dégradation des neurotransmetteurs au niveau synaptique augmentant ainsi leur activité. Deux classes sont à distinguer les IMAO A agissant plus spécifiquement sur la noradrénaline et la dopamine, et les IMAO B agissant plus spécifiquement sur la dopamine.

L'inhibition irréversible des enzymes de type mono amine oxydase par un IMAO bloque la dégradation des neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine et sérotonine) et expose les patients à des effets indésirables parfois graves liés une augmentation des concentrations synaptiques de ces neurotransmetteurs notamment un risque de crise hypertensive ou de syndrome sérotoninergique. Dans le cas d'une inhibition réversible ces effets seront moindres dans la mesure où l'activité enzymatique bien qu'inhibée reste partiellement fonctionnelle. Pour ces différentes raisons cette classe reste cantonnée à des indications spécifiques.

Les principaux antidépresseurs de la classe des IMAO commercialisés en France en 2014 sont: iproniazide (Marsilid®, IMAO non sélectif) et moclobémide (Moclamine®, IMAO sélectif A).

C. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)

Cette classe présente la particularité d'avoir une action spécifique sur la sérotonine (contrairement aux imipraminiques ou IMAO) en inhibant sa recapture au niveau présynaptique entraînant ainsi une augmentation des concentrations en sérotonine. Cette classe présente donc un profil de tolérance plus favorable notamment sur le plan cardiaque, toutefois le risque de syndrome sérotoninergique demeure, d'autant plus en cas d'administration concomitante de traitements pro sérotoninergiques (imipraminiques, IMAO, antimigraineux...).

Les principales différences entre les molécules de cette classe sont d'ordre pharmacocinétique avec des demi-vies variables d'une molécule à l'autre et pour certaines un effet inhibiteur sur les cytochromes.

Comparés aux antidépresseurs imipraminiques ou IMAO les IRS présentent un profil de sécurité plus favorable (notamment en cas de surdosage) expliquant leur large utilisation en première intention.

Les principaux antidépresseurs de la classe des IRS commercialisés en France en 2014 sont : citalopram (Séropram®), escitalopram (Séroplex®), fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), paroxétine (Deroxat®), sertraline (Zoloft®).

D. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Le mécanisme d'action de ces molécules est similaire à celui de l'imipramine en inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (de façon variable selon les molécules). Etant plus spécifique que les imipraminiques, cette classe est présentée comme ayant une meilleure tolérance avec un profil de tolérance situé entre celui des IRS et de imipraminiques.

Les principaux antidépresseurs de la classe des IRS commercialisés en France en 2015 sont: milnacipran (Ixel®), venlafaxine (Effexor®), duloxétine (Cymbalta®).

E. Les autres antidépresseurs

Miansérine

La miansérine est un antidépresseur tétra cyclique possédant de nombreuses propriétés pharmacologiques : antagoniste/agoniste-inverse des récepteurs à l'histamine (H1), à la sérotonine, α 1-adrenergiques, et α 2-adrenergiques. La miansérine entraîne donc une augmentation des concentrations en noradrénaline par un effet α 2 antagoniste présynaptique (augmentation de la libération de noradrénaline) et par une inhibition (faible) de la recapture de la sérotonine. La miansérine entraîne une augmentation de la transmission sérotoninergique par ses propriétés agonistes sérotoninergiques. La miansérine possède également une activité antihistaminique marquée.

Mirtazapine

La mirtazapine augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale par un effet α 2 antagoniste présynaptique.

Tianeptine

Le mécanisme d'action de la tianeptine n'est pas clairement établi.

Agomelatine

L'agomelatine augmente la transmission noradrénergique et dopaminergique au niveau du cortex frontal, sans modifier les concentrations extracellulaires en sérotonine. L'agomelatine possède des propriétés agonistes mélatoninergique ainsi que des propriétés antagonistes sur les récepteurs sérotoninergique 5HT2c.

III. ANTIDEPRESSEURS ET SUICIDE

Les facteurs de risque liés aux comportements suicidaires et au suicide sont nombreux^{35, 36}. Parmi eux les troubles mentaux constituent un risque majeur de suicide. La dépression est la maladie psychiatrique la plus fréquente en France et est par conséquent identifiée comme un facteur de risque majeur de suicide³⁷. La prise en charge pharmacologique des épisodes dépressifs par des antidépresseurs est largement répandue en France.

A partir de l'année 2003, les autorités de santé européennes^{38, 39} et américaine⁴⁰ ont identifié un signal de pharmacovigilance associant les antidépresseurs de la classe des IRS à une augmentation des comportements suicidaires et des suicides chez les enfants et adolescents. Dans un premier temps limité à la classe des IRS, les soupçons se sont par la suite étendus aux autres antidépresseurs. Ce signal de pharmacovigilance a donné lieu à de nombreuses publications sur le thème du risque suicidaire associé à l'utilisation des antidépresseurs. Bien qu'en 2018 le débat ne soit pas complètement tranché et qu'une augmentation du risque de suicide chez les sujets traités par antidépresseurs ne soit pas clairement établie, la plupart des études concluent à un effet bénéfique global des antidépresseurs sur le suicide y compris chez les adolescents et jeunes adultes. Toutefois il n'est pas formellement exclu que les antidépresseurs augmentent le risque de suicide dans certaines populations.

³⁵ OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.

³⁶ Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):765-72.

³⁷ Arseneault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4:37.

³⁸ Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. London: Committee on Safety of Medicines, 2004. [Consulté le 25/08/2014]. Disponible à partir de URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054061.pdf

³⁹ EMA. European Agency Finalises Review of Antidepressants in Children and Adolescents. London: EMA, 2005. [Consulté le 25/08/2014]. Disponible à partir de URL :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000882.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

⁴⁰ Research C for DE and. Public Health Advisories (Drugs) - Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications. [Consulté le 25/08/2014]. Disponible à partir de URL : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm161679.htm>

De nombreuses études notamment en Europe ont montré une corrélation positive entre la prescription d'antidépresseur et la diminution du taux de suicide^{41,42,43,44,45,46,47,48,49}. Il a également été observé que l'augmentation des prescriptions d'antidépresseur est associée à une baisse du nombre de suicide dans la plupart des pays européens^{50,51,52}. De la même façon suite aux avertissements des autorités de santé américaines et européennes relatifs à l'utilisation des IRS chez les adolescents, il a été observé une augmentation des suicides dans cette classe d'âge⁵³. Cette dernière observation doit toutefois être nuancée dans la mesure où il est établi qu'il existe des différences entre les comportements suicidaires et les suicides, un report des prescriptions des IRS vers d'autres classes pharmacologiques d'antidépresseurs (plus toxique en cas de surdosage) pourrait expliquer cette augmentation de suicide^{54,55}.

Dans la mesure où les antidépresseurs sont indiqués pour le traitement des symptômes de la dépression, une augmentation du risque suicidaire associée à ses traitements est problématique.

Bien que le risque suicidaire associé aux antidépresseurs soit présenté comme nouveau, les pratiques professionnelles avaient depuis longtemps pris en compte un risque suicidaire accru lors des premiers jours et premières semaines de traitement par antidépresseurs. Il est bien établi depuis plusieurs décennies que le délai d'action des antidépresseurs n'est pas immédiat. En effet si une amélioration des symptômes de la dépression peut être constatée rapidement c.à.d.

⁴¹ Gibbons PD, Robert, Hur PD, Kwan, Bhaumik PD, Dulal, Mann MD J. The Relationship Between Antidepressant Prescription Rates and Rate of Early Adolescent Suicide. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2014 Jan 13];163(11):1898–904.

⁴² Barak Y, Aizenberg D. Association between antidepressant prescribing and suicide in Israel. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Sep;21(5):281–4.

⁴³ Henriksson S, Isacson G. Increased antidepressant use and fewer suicides in Jämtland county, Sweden, after a primary care educational programme on the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Sep;114(3):159–67.

⁴⁴ Bramness JG, Walby FA, Tverdal A. The sales of antidepressants and suicide rates in Norway and its counties 1980-2004. *J Affect Disord*. 2007 Sep;102(1-3):1–9.

⁴⁵ Korkeila J, Salminen JK, Hiekkanen H, Salokangas RKR. Use of antidepressants and suicide rate in Finland: an ecological study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Apr;68(4):505–11.

⁴⁶ Nakagawa A, Grunebaum MF, Ellis SP, Oquendo MA, Kashima H, Gibbons RD, et al. Association of suicide and antidepressant prescription rates in Japan, 1999-2003. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun;68(6):908–16.

⁴⁷ Kalmar S, Szanto K, Rihmer Z, Mazumdar S, Harrison K, Mann JJ. Antidepressant prescription and suicide rates: effect of age and gender. *Suicide Life Threat Behav*. 2008 Aug;38(4):363–74.

⁴⁸ Guaiana G. Antidepressant prescribing and suicides in emilia-romagna region (Italy) from 1999 to 2008: an ecological study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2011;7:120–2.

⁴⁹ Gusmão R, Quintão S, McDaid D, Arensman E, Van Audenhove C, Coffey C, et al. Antidepressant Utilization and Suicide in Europe: An Ecological Multi-National Study. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66455.

⁵⁰ Bešković L, Juričič NK, Svab V. Suicide index reduction in Slovenia: the impact of primary care provision. *Ment Health Fam Med*. 2011 Mar;8(1):51–5.

⁵¹ Isacson & Rich 2011

⁵² Organisation for Economic Cooperation and Development 2012

⁵³ Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2007 Sep;164(9):1356–63.

⁵⁴ Jureidini J. The black box warning: decreased prescriptions and increased youth suicide? *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12):1907; author reply 1908–1910.

⁵⁵ Olsson M, Shaffer D. SSRI prescriptions and the rate of suicide. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12):1907–1908; author reply 1908–1910.

dans les 3 premières semaines de traitement, une efficacité clinique des antidépresseurs sur la dépression ne peut être vraiment évaluée qu'après 1 à 2 mois de traitement. Ce décalage entre l'amélioration des symptômes psychomoteurs relativement précoce et la réponse clinique sur l'amélioration de l'humeur peut induire, chez certains patients, un passage à l'acte. Bien que peu étayé ce risque semble maximum autour de la deuxième semaine de traitement par antidépresseur. Ce constat bien qu'en grande partie empirique a conduit les professionnels de santé conduit à préconiser une surveillance accrue, un soutien psychologique et une co-prescription de benzodiazépines lors de l'initiation d'un traitement par antidépresseurs.

Cette partie présente les résultats de l'étude sous forme de 2 articles en anglais :

- DRUGS ASSOCIATED WITH SUICIDE: CASE/NON-CASE STUDY IN THE FRENCH PHARMACOVIGILANCE DATABASE
- ANTIDEPRESSANTS AND SUICIDE: CASE/NON-CASE STUDY IN THE FRENCH PHARMACOVIGILANCE DATABASE

Ces 2 articles sont précédés d'un résumé en français reprennant les résultats obtenus dans les 2 articles.

Résumé en version française

RESUME ET CONCLUSIONS

Introduction

Avec plus de 220.000 tentatives de suicide et plus de 10.000 morts chaque année, le suicide constitue un problème majeur de santé publique en France. Les facteurs de risque de suicide sont nombreux et peuvent être classés en différentes catégories : individuels, socio-culturels et situationnel, mais généralement le suicide résulte d'une combinaison de ces facteurs.

Bien qu'il soit admis depuis longtemps que certains médicaments tels que les antidépresseurs peuvent contribuer à des comportements suicidaires, très peu de données issues sur les suicides induits par les médicaments sont disponibles dans les littératures.

Plusieurs explications peuvent être avancées, la première est que les données de tolérances issues des essais cliniques sont relativement limitées, les essais cliniques n'ayant pas pour objectif ni la puissance pour détecter des effets indésirable rares tels que les suicides. Une autre raison est que les patients présentant des facteurs de risque majeurs de suicide sont généralement exclus des essais cliniques y compris dans ceux visant à évaluer les antidépresseurs. Par conséquent la détection, l'évaluation, et la surveillance des suicides induits par les médicaments reposent essentiellement sur la pharmacovigilance spontanée après la mise sur le marché, l'exposition à un grand nombre de patient permettant de voir émerger des effets indésirable rare. En France la pharmacovigilance repose sur la notification spontanée des professionnels de santé et des patients. Les CRPV sont en charge du recueil, de la validation et de l'enregistrement de ces déclarations dans la base nationale de pharmacovigilance.

Objectif

L'objectif de cette étude est d'identifier les médicaments les plus fréquemment suspectés dans les effets indésirables de suicide et de caractériser la potentielle association entre les suicides et ces médicaments à l'aide du Reporting Odds Ratio.

Méthodologie

Cette étude a été réalisée à partir des données de la Base Nationale Française de Pharmacovigilance (BNPV). Tous les cas d'effet indésirable de suicide rapportés entre 1^{er} Janvier 1985 et le 19 Mars 2014 ont été extraits puis revus pour exclure les cas répondant pas à la définition d'un suicide induit par un médicament. Les données démographiques, les médicaments suspectés ainsi que différentes données médicales relatives aux facteurs de risques de suicide ont été collectées dans le but de caractériser la population et d'identifier les médicaments impliqués.

La méthode de cas/non-cas a été utilisée pour mesurer, à travers le Reporting Odd Ratio (ROR), le degré d'association entre une molécule donnée et la survenue de suicide. Cette méthode vise à mesurer la proportion

de notification d'un effet indésirable considéré pour un médicament par rapport à la proportion de notification de ce même effet indésirable avec les autres médicaments.

Résultats

Parmi les 502 831 cas de pharmacovigilance enregistrés sur la période dans la BNPV, 205 cas de suicide ont été identifiés soit moins de 0,05% de tous les cas.

Les deux tiers des suicides ont impliqué un homme (67,8%). L'âge moyen de survenu est de 42,3 ans (+/- 17,6 ans) allant de 11 à 92 ans. La tranche d'âges des 35-44 ans (23,8%) est la plus représentée, suivi des 15-24 ans (19,7%), et enfin des 25-34 ans (16,1%) et 55-64 ans (16,1%). Ces données sont comparables à celle observées dans la population française.

Parmi les facteurs de risque étudiés, il est rapporté des antécédents de tentative de suicide ou d'idée suicidaire chez 14.1 % des sujets, des troubles psychiatriques chez 23.4 %, une maladie chronique et/ou sévère chez 27.3 %, et une consommation abusive d'alcool et/ou de drogues chez 21.0 %. Il est également à noter que 42.0 % des sujets étaient traités par antidépresseur.

Trois cents quatre-vingt-dix (390) médicaments ont été suspectés dans la survenue de suicides. Les médicaments rattachés au système nerveux central représentent près des deux tiers (62.6 %) des médicaments suspectés, seuls deux autres classes médicamenteuses sont rapportées dans plus de 5.0 % : les anti-acnéiques systémiques (isotrétinoïne) dans 6.4 % et les antirétroviraux 5.4 %, les autres classe médicamenteuses représentant 25.6 % des cas.

Trente-quatre (34) molécules ont été suspectées dans au moins 3 suicides, et une association statistiquement significative (ROR >1) a été mise en évidence pour 33 molécules dont 31 sont rattachées au système nerveux central. Nous retrouvons notamment des benzodiazépines et apparentés (alprazolam, zolpidem, bromazepam), antipsychotiques (cyamemazine) et des antidépresseurs (fluoxétine, venlafaxine). L'isotrétinoïne et l'efavirenz (un antiviral) complètent la liste.

Un antidépresseur a été suspecté ou mentionné comme traitement concomitant dans 86 cas. Dans cette sous-population, les hommes représentaient deux tiers des sujets (68,6%), et la moyenne d'âge était de 44,4 ans (+/-15,9 ans) allant de 11 à 92 ans. Les principaux modes de suicides étaient : pendaison dans 31,4% des cas, ingestion de médicaments dans 19,8%, saut d'un point élevé dans 15,1%, et arme à feu dans 8,1%. Parmi les facteurs de risque étudié l'utilisation d'anxiolytique a été plus fréquemment rapportée chez les sujets « AD ».

Concernant les 3 antidépresseurs les plus récemment commercialisés, ils ont été suspectés dans 18 cas : 7 avec l'escitalopram, 6 avec la duloxétine et 5 avec l'agomelatine, ce qui représente 8,8% des cas de suicide

enregistrés dans la base et 23,6% des suicides impliquant un antidépresseur. Parmi ces 18 cas, 13 ont été rapportés chez des hommes et 5 chez des femmes. L'âge moyen était de 47,7 ans et compris entre 19 et 71 ans. Dans 88,9% (16/18) la relation causale entre la prise de l'antidépresseur et le suicide a été évaluée douteuse, et possible dans 11,1% (2/18) comme possible. Le nombre de suicide exprimé pour 100.000 traitement.année lié à l'agomélatine était de 3,84-7,79, de 0,84 à 1,67 pour la duloxétine, et de 0,15 à 0,30 pour l'escitalopram.

Conclusions

Malgré les limites inhérentes d'une base de notifications spontanées de pharmacovigilance, cette étude a permis l'identification des médicaments les plus fréquemment suspectés dans la survenue de suicide.

Les suicides induit par les médicaments restent des événements relativement rares et ne représentent que 0,05% des cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.

La population de notre étude présentait des caractéristiques similaires à celle retrouvée dans la population française avec une prédominance des sujets de sexe masculin avec un ratio homme/femme de 2/3, la moyenne d'âge était de 42,3 ans.

Les médicaments du système nerveux central représentent les deux tiers des médicaments suspectés dans les suicides. Par les 34 molécules suspectées dans 3 cas ou plus de suicides, 13 étaient des antidépresseurs, 10 des anxiolytiques, 7 des antipsychotiques, 2 des hypnotiques, et seulement 2 n'appartenaient pas à une classe pharmacologique associée au système nerveux, il s'agissait de l'isotrétinoïne et l'éfavirenz. Le Reporting Odds Ratio calculé a été positif pour 33 de ces molécules mettant ainsi en évidence une association positive entre l'utilisation de ces médicaments et la survenue de suicide.

Concernant les

Toutefois il convient de rester prudent sur un éventuel lien de causalité dans la mesure où il existe plusieurs inhérent à l'étude des bases de données de pharmacovigilance, notamment l'existence d'un biais prototypique peut être suspecté dans la mesure où les pathologies traitées par ces traitements sont elles-mêmes associées un risque accru d'événement suicidaire.

Par conséquent les données de cette étude, même si elles ne permettent pas de démontrer une relation de cause à effet, rappellent la nécessité d'un suivi particulier chez ces patients présentant un risque suicidaire accru, mais également l'importance de la pharmacovigilance des produits commercialisés afin d'identifier les effets indésirables graves rares et de mieux cerner le profil de sécurité de ces produits.

Les résultats de ce travail ont été soumis à la revue

British Medical Journal of Pharmacology en Octobre 2018

ARTICLE 1: DRUGS ASSOCIATED WITH SUICIDE: CASE/NON-CASE STUDY IN THE FRENCH PHARMACOVIGILANCE DATABASE

Jean-Pierre MIET ¹, Camille FLECK ¹, Marion LEPELLEY ², Isabelle BOURGEOIS-MONDON ³, Amélie CRANSAC ⁴, Benoît TROJAK ⁵, Anne DAUTRICHE ¹, Aurélie GRANDVUILLEMIN ¹

¹ University Hospital of Dijon, Regional Pharmacovigilance Center of Burgundy, Dijon, France

² University Hospital of Grenoble, Regional Pharmacovigilance Center, Grenoble, France.

³ University Hospital of Toulouse, Regional Pharmacovigilance Center of Midi-Pyrénées region

⁴ University Hospital of Dijon, Pharmacy, Dijon, France

⁵ University Hospital of Dijon, department of Psychiatry and Addiction, Dijon, France.

Correspondence:

Jean-Pierre MIET

Email: jeanpierremiet@outlook.com

University Hospital of Dijon, Regional Pharmacovigilance Center of Burgundy, Dijon, France

Keywords: adverse drug reaction, suicide, pharmacovigilance, pharmaco-epidemiology

Abstract

Aims

Identify the most frequently suspected drugs in medicine-induced suicides in the French Pharmacovigilance Database (FPVD).

Methods

Case/non-case method was applied to the FPVD. Cases were all observations of suicide registered in the FPVD between January 1st, 1985, and March 19th, 2014. Non-cases were all other reports other than those studied. The results were expressed as Reporting Odds Ratio (ROR) and with their 95 % confidence intervals.

Results

Out of the 502.831 cases recorded in the FPVD during the studied period, 205 cases of suicide were identified and 390 medicines were suspected, among them 34 drugs were suspected in three or more medicine-induced suicides. A significant ROR was found for 33 drugs. Nervous system drugs such as antidepressants, anxiolytics, antipsychotics, hypnotics and sedatives represent almost all drugs involved in three or more medicine-induced suicides (87.4 %), and two drugs not related to the nervous system were identified: isotretinoin (10.5 %) and efavirenz (2.1 %).

Conclusion

Suicide is a rare Adverse Drug Reaction (ADR). The drugs the most frequently suspected in medicine-induced suicides were those related to the nervous system. Our observational study provides a summary of information related to ADR of suicide collected in the FPVD, but the findings should be carefully interpreted as it may reflect indication biases and residual confounding factors. Although these results based on spontaneous reports are insufficient to

confirm a causal relationship these data should be considered as a pharmacovigilance signal which should be confirmed through further prospective studies.

What is already known about this subject

- Suicide is a rare Adverse Drug Reaction
- Data about suicide as Adverse Drug Reaction is limited

What this study adds

- Overview of the drugs the most frequently suspected in medicine-induced suicides registered in the French pharmacovigilance database

The drugs the most frequently suspected in medicine-induced suicides were those related to the nervous system

A. Introduction

Suicide is an important health public concern: more than 220.000 suicide attempts and more than 10.000 deaths by suicide are reported each year [1] in France for an estimated cost of 5 billion euros [2].

The suicide is defined as a death caused by self-directed injurious behavior with any intent to die as a result of the behavior [3]. The risk factors for suicide are numerous and can be divided in several categories: individual, socio-cultural, and situational risk factors, although in many cases the suicide is the result of a combination of these factors [4].

Data about suicide as Adverse Drug Reaction (ADR) is limited, indeed safety data provided by pre-marketing clinical trials are limited, as those studies are underpowered and are not designed to detect rare ADRs such as suicide. For rare ADRs, the post marketing surveillance through spontaneous reporting system is essential. In this context, Individual Case Safety Reports (ICSR) registered in the French Pharmacovigilance Database (FPVD) is an interesting source of safety data for signal detection and characterization of medicine-induced suicides. To our knowledge no study based on analysis of medicine-induced suicide registered in the FPVD was published, and very few studies have investigated the ADRs of suicide in pharmacovigilance databases.

The aim of this paper was to identify the drugs the most frequently suspected in medicine-induced suicide in the FPVD, and to investigate putative associations between suicide cases and these drugs, using the case / non-case method.

B. Methods

1. Source: the French Pharmacovigilance Database

This study is based on data from ICSRs recorded in the FPVD which is intended to collect ADRs in France. A case or an ICSR is defined as the report of one or several suspected adverse reaction(s) in relation to a medicinal product that occur in a single patient at a specific point of time [5]. The FPVD is supplied by a network of 31 regional centers (CRPV). The reporting of ADRs is based on a spontaneous reporting basis from either health professionals or consumers. For each case report of ADR, information regarding the patient, the drug exposure, and the adverse(s) reaction(s) are collected and recorded in the FPVD. The medical history, concomitant disease(s) and adverse reaction(s) are coded according to the Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA). The classification of medicines was done according to the Anatomical Therapeutic Class (ATC) [6] at the time of the request and was based on their main indication for use in France. Medicines were also classified by their International Nonproprietary Names (INN) to analyze as a group the medicines containing identical active substances but with different formulations. The causality assessment, performed by the medical qualified personnel of CRPV, was done according to the French method of imputability [7].

Demographic data regarding suicide in France between 1986 and 2011 were extracted from the INSERM CépiDc database where is collected all the causes of death in France [8].

2. Selection of cases

All ICSRs of suicide reported between 01 January 1985 and 19 March 2014 by CRPVs were extracted from the FPVD. A suicide case was defined as any ICSR containing the coded ADR “suicide” as Preferred Term (PT in MedDRA system), only cases with a fatal outcome were

taken into account, additionally cases that clearly did not correspond to a ADR of suicide were excluded.

For each ICSR the following information were collected: patient age, sex, medical history, drug information, and the result of the French causality assessment. Case narratives were reviewed by a pharmacist trained in pharmacovigilance to have a comprehensive understanding of the case, and to identify relevant information not coded.

3. Statistical analysis

Descriptive statistics were used to characterize the study population and medicines/drugs. Continuous variables were summarized using means and standard deviations, while qualitative variables were summarized using number and percentages. Differences in means for quantitative variables were examined using Student's t-test. The χ^2 or Fisher Exact test were used to compare differences in proportions between variables. All hypotheses were tested using a two-tailed test at 5 % level of significance ($p < 0.05$).

We used a case / non-case method to assess the putative associations between suicides and drugs. Cases were defined as any ICSR containing the ADR "suicide" (PT) coded according to MedDRA. Non-cases were all other ICSRs. The Reporting Odds Ratio (ROR) was calculated for each drugs with three or more suicide cases. The ROR is defined as $ROR = ad/bc$, with a the number of exposed cases, b the number of unexposed cases, c the number of exposed controls, and d the number of unexposed controls. RORs were given with their 95 % Confidence Interval and were computed according to the usual methods *i.e.* the limits are $OR \exp (\pm 1.96 \sqrt{(1/a+1/b+1/c+1/d)})$. ROR was considered greater than 1 if the lower limit of CI was strictly greater than 1.

Statistical analysis and tables were performed using R Studio software (Version 0.98.1074 – © 2009-2014 R Studio, Inc.) and Microsoft Excel software (Version 2013).

C. Results

Out of the total of 502 831 ICSRs reported in the FPVD between 01 January 1985 and 19 March 2014, 236 ICSRs of suicide were identified. Thirty-one (31) ICSR were excluded because they did not fulfil the definition of suicide (Figure 1). These 205 cases of suicide representing 0.041 % of all ICSRs registered in the FPVD. The majority (82.4 %) of suicides reported in the FPVD occurred after 01 January 2000.

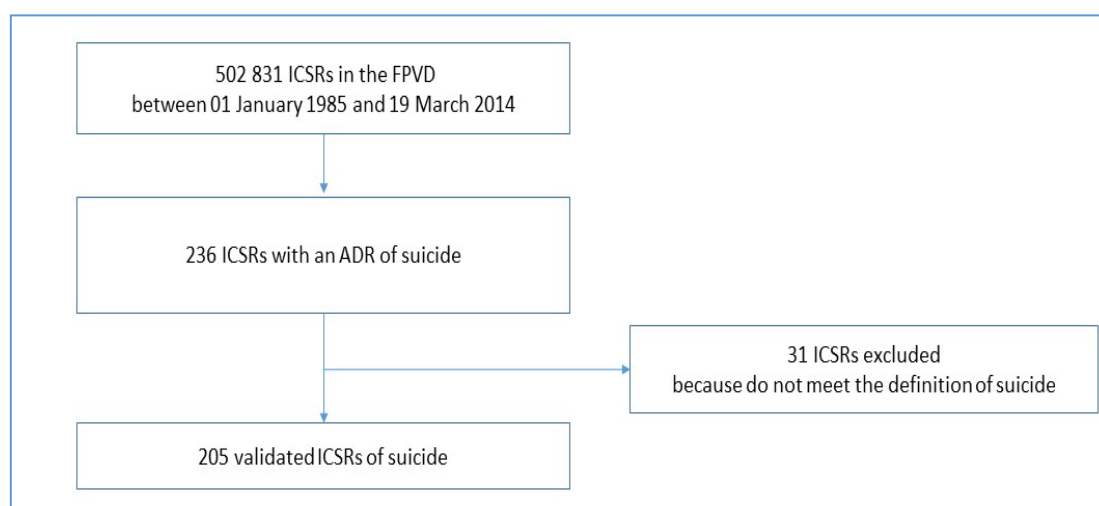


Figure 4 Flow chart of the study (FPVD, French Pharmacovigilance database (ICSR individual case safety report; ADR, adverse drug reaction)

Out of the total of 205 ICSRs of suicides, 67.8 % (n=139) involved male and 31.2 % (n=64) involved female, gender not reported in 1.0% (n=2). The Male/Female ratio was 2.2. The ages ranged from 11 to 92 years, with a mean of 42.3 years [SD=17.6]. People aged 35 to 44 years accounted for 23.8 %, those aged 15 to 24 years for 19.7 %, and those aged 25 to 34 years and 55 to 64 years for 16.1 % each (Figure 2).

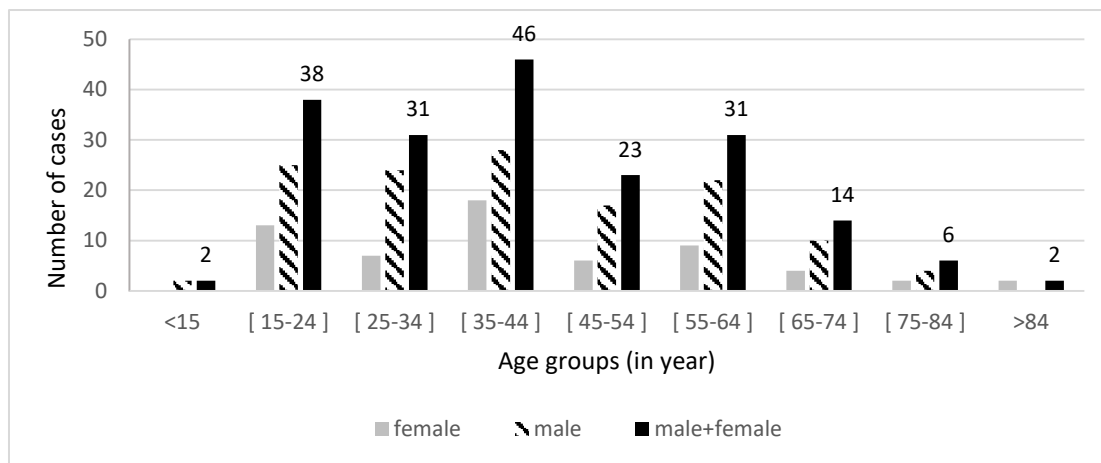


Figure 5 Repartition of medicine induced suicides cases by age group and sex.

Demographic data including the modality of suicide and the main risk factors are displayed in Table I.

Table I Demographic, clinical and individual risk factors of suicide cases reported in French Pharmacovigilance Database (01 January 1985-19 March 2014)

		<i>CépiDC</i>		<i>Overall (n=205)</i>		<i>Male subjects (n=139)</i>		<i>Female subjects (n=64)</i>	
<i>Age ± SD (year)</i>		Not available		42.3±17.6		42.0 ±17.5		43.0 ±18.3	
<i>Age min-max (year)</i>		Not available		11-92		11-84		15-92	
Sex	Male	200279	72.5%	139	67,8%	-	-	-	-
	Female	75868	27.5%	64	31,2%	-	-	-	-
	NR	-		2	1,0%	-		-	-
<i>Sex ratio M/F</i>		2.6		2.17		-	-	-	-
<i>Age group (years)</i>		n=276847		N=195					
<15		814	0,3%	2	1,0%	2	1.5%	0	0.0%
[15-24]		17751	6,4%	38	19,5%	25	18.9%	13	21.3%
[25-34]		37192	13,4%	31	15,9%	24	18.2%	7	11.5%
[35-44]		53068	19,2%	47	24,1%	28	21.2%	18	29.5%
[45-54]		50905	18,4%	23	11,8%	17	12.9%	6	9.8%
[55-64]		38448	13,9%	32	16,4%	22	16.7%	9	14.8%
[65-74]		33183	12,0%	14	7,2%	10	7.6%	4	6.6%
[75-84]		31653	11,4%	6	3,1%	4	3.0%	2	3.3%
>84		13833	5,0%	2	1,0%	0	0.0%	2	3.3%
<i>Modality of suicide</i>				n=205					
Hanging		53824	46.5%	51	24,9%	47	33,8%	4	6,3%
Drug ingestion		16205	14.0%	43	21,0%	20	14,4%	23	35,9%
Jumping from height		7280	6.3%	27	13,2%	13	9,4%	13	20,3%
Firearms		17976	15.5%	13	6,3%	11	7,9%	2	3,1%
Other		13457	11.6%	17	8,3%	10	7,2%	7	10,9%
Not reported		6926	6.0%	54	26.3%	38	27,3%	15	23,4%
<i>Risk factors</i>									
<i>Patient with a psychiatric or mental disorders</i>	Yes	Not available		48	23,4%	29	14.1%	19	9,3%
	No/NR			157	76,6%	110	53.7%	45	22.0%
<i>Patient with severe chronic disease</i>	Yes	Not available		56	27,3%	42	20.5%	14	6.8%
	No/NR			149	72,7%	97	47.3%	50	24.4%
<i>Patient with past medical history of suicide attempt and/or suicidal ideation</i>	Yes	Not available		29	14,1%	19	13,7%	10	15,6%
	No/NR			176	85,9%	120	86,3%	54	84,4%
<i>Alcohol or drug addiction</i>	Yes	Not available		43	21,0%	35	25,2%	8	12,5%
	No/NR			162	79,0%	104	74,8%	56	87,5%

A total of 390 drugs were suspected in ADR of suicide. The distribution of the suspected drugs according to the ATC system is displayed in Table II.

Table II Distribution of suspected drugs reported in suicides in the French Pharmacovigilance Database from 01 January 1985 to 19 March 2014 according ATC system.

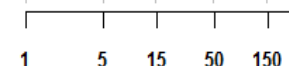
ANATOMICAL THERAPEUTIC CLASS (ATC)	ATC CODE	NUMBER OF SUSPECTED DRUGS	PERCENTAGE
ANTIDEPRESSANTS	N06A	76	19,5%
ANXIOLYTICS	N05B	52	13,3%
ANTIPSYCHOTICS	N05A	40	10,3%
HYPNOTICS AND SEDATIVES	N05C	24	6,2%
OTHER DRUGS OF NERVOUS SYSTEM	-	52	13,3%
ANTI-ACNE PREPARATIONS FOR SYSTEMIC USE	D10B	25	6,4%
DIRECT ACTING ANTIVIRALS	J05A	21	5,4%
OTHER ATC CLASS (WITH PERCENTAGE <5,0%)	-	100	25,6%
TOTAL		390	100%

Thirty-four drugs were involved in 3 or more ICSRs of suicide, the listing of the identified molecules is displayed in Table III. Among these 34 drugs, 13 were antidepressant (N06A), 7 were antipsychotics (N05A), 10 were anxiolytics (N05B), 2 were hypnotics and sedatives, 1 was a direct acting antiviral (J05A), and 1 was an anti-acne systemic treatment (D10B).

A significant positive ROR was found for 33 drugs, the RORs ranged from 4.7 (amitriptyline) to 101 (nordazepam).

Table III Drugs suspected to induce suicide in the French Pharmacovigilance Database from 01 January 1985 to 19 March 2014.

<i>Drugs</i>	<i>All reports</i>	<i>Suicides</i>	<i>%</i>	<i>ROR</i>	<i>95% CI</i>	<i>Reporting Odds Ratio (log scale)</i>
nordazepam	210	8	3.8	101	42.4 208	
agomelatine	160	5	3.1	81	25.7 195.7	
isotretinoin	1474	25	1.7	48	30.2 73.5	
quetiapine	340	5	1.5	37.5	12 90	
aripipazole	597	8	1.3	34.6	14.7 70.1	
lormetazepam	394	4	1	25.6	6.9 67.1	
duloxetine	628	6	1	24.3	8.8 54.2	
alprazolam	2211	17	0.8	20.6	11.7 34	
milnacipram	399	3	0.8	18.8	3.8 56.3	
bupropion	604	4	0.7	16.6	4.5 43.5	
diazepam	1142	6	0.5	13.3	4.8 29.6	
escitalopram	1349	7	0.5	13.3	5.3 27.9	
zolpidem	2787	14	0.5	13.2	7.1 22.8	
cyamemazine	2806	13	0.5	12.1	6.3 21.2	
venlafaxine	2168	10	0.5	11.9	5.6 22.4	
clobazam	849	4	0.5	11.8	3.2 30.8	
prazepam	1120	5	0.4	11.2	3.6 26.8	
amisulpride	744	3	0.4	10.1	2.1 29.9	
bromazepam	3000	11	0.4	9.5	4.6 17.4	
fluoxetine	3362	12	0.4	9.3	4.7 16.6	
mirtazapine	832	3	0.4	9	1.8 26.8	
meprobamate	2290	8	0.3	8.9	3.8 17.9	
zopiclone	2114	6	0.3	7.2	2.6 15.9	
potassium clorazepate	2465	7	0.3	7.2	2.9 15.1	
citalopram	1525	4	0.3	6.6	1.8 17.1	
sertraline	1205	3	0.2	6.2	1.3 18.4	
paroxetine	3641	8	0.2	5.5	2.4 11.2	
risperidone	2336	5	0.2	5.4	1.7 12.7	
olanzapine	1424	3	0.2	5.2	1.1 15.6	
efavirenz	2452	5	0.2	5.1	1.6 12.1	
mianserine	1939	4	0.2	5.1	1.4 13.4	
lithium	1561	3	0.2	4.8	1 14.2	
amitriptyline	2106	4	0.2	4.7	1.3 12.3	
hydroxyzine	2025	3	0.1	3.7	0.8 10.9	



Legend:

All reports: all case reports with the selected drug in the FPVD

Suicide: Number of suicide reports with the selected drug in the FPVD

%; percent of suicide cases reports among all reports for a selected drug

ROR: odds ratio of association of selected drug with suicide compared to all reports

95 % CI: lower and upper limits of 95% of Confidence Interval for OR

D. Discussion

The aim of this paper was to identify the drugs the most frequently suspected in medicine-induced suicide in the FPVD, and to investigate putative associations between suicide cases and these drugs using the case / non-case method.

The ADRs of suicide represent a very limited number of total ICSRs collected in the FPVD, indeed the 205 ICSRs identified represent less than 0.05 % of all ICSRs. The two thirds of suicides reported involved male (67.8 %), and the mean age of subjects is 42.3 years, these data are similar to those observed in the French population [1]. A total of 390 medicines were suspected in the occurrence of these 205 ICSRs of suicide. The drugs related to the nervous system represent the two-thirds of the medicines involved in suicide ADRs, although the drug the most frequently suspected was a systemic anti-acne treatment: isotretinoin.

Thirty-four drugs were suspected in three or more ADRs of suicide. Nervous system drugs (such as the antidepressants, anxiolytics, antipsychotics, hypnotics and sedatives) represent almost all (87.4 %) of drugs suspected in three or more ICRSs of suicide, and only two drugs were not related to the nervous system: isotretinoin (10.5 %) and efavirenz (2.1 %). A significant ROR was found for neuroleptics, antidepressants, anxiolytics, isotretinoin, and efavirenz, and the calculated RORs ranged from 4.7 to 101.

To our knowledge this is the first study to provide an exhaustive overview of the drugs the most frequently suspected in medicine-induced suicide registered in the FPVD. These results are supported by 30 years of data collection.

The methods of disproportionality measure are applied for signal detection in various national and international pharmacovigilance databases. Several methods to generate signals using the measure of disproportionality are available: Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PPR), or Bayesian methods such as the Bayesian Confidence Propagation

Neural Network analysis (BCPNN), but all are based on the same principle *i.e.* a two-by-two contingency table [9]. Although each method has advantages and disadvantages, none seems clearly better than the other [10, 11]. The case/non-case approach was used several times on the FPVD to explore putative association between drugs and specific ADR such as dilated cardiomyopathies [12], memory disorders [13], hypoglycemia [14] or restless legs syndrome [15].

The measure of disproportionality is sensitive to the reporting bias. Since the FPVD is supplied by spontaneous reporting, it seems important to keep in mind the different bias inherent to a spontaneous reporting system. The first limitation inherent to this kind of pharmacovigilance survey is the under-reporting of ADRs which can reach more than 90 % [16]. The quantity and the nature of ADRs reported can be also biased, for example serious, fatal, unusual, or unexpected ADRs are more frequently reported, while non-serious, already known ADRs, or expected ADRs are less reported. ADRs occurring with new drugs are more frequently reported than those occurring with old drugs, for which the safety profile is well known [17]. The reporting of ADRs can be stimulated by safety warnings, known as notoriety bias. The media publicity about a link -or a potential link- between a drug and ADRs may impact the reporting rate. Moreover the association between a specific ADR and a drug, estimated by methods of measure of disproportionality, may be decreased or increased depending on the reporting of other ADRs associated with the drug. The reporting ratio can vary in the time and is more important during the first months or years of commercialization. In our study the majority of suicide cases (82.4 %) reported in the PVDB were reported after 2000, therefore the underreporting could be more important with the drugs marketed before 2000 than those marketed after this date.

Besides the reporting bias, the accuracy of information reported within ICSRs is uncertain. Although the coding process is supervised by trained member of CRPV the reliability and the

accuracy cannot be fully guaranteed. For the purpose of this study, only cases with the PT “suicide” coded as an ADR were taken into account. This decision was taken for practical reasons, although a query on the term “suicide” in other fields of the ICSR was technically possible, this would have led to an important noise and would have induced a very complex process of cases review. Therefore some suicide cases not coded with the appropriate term may have been missed. The difference between suicides induced by drugs and suicides with drugs is a major concern, in the first case the drug acts as the trigger of the suicide while in the second case the drug is a tool in the act of suicide. Unfortunately the information provided in the ICSRs were very heterogeneous and sometimes very limited, and it was not possible to determine the coding accuracy for many cases.

Despite these limitations the measure of disproportionality using ROR remains an inexpensive and quick method that can provide valuable information on drug safety profile, and generate safety signal provided we keep in mind its limitations. The measure of disproportionality on data from a spontaneous ADRs should be considered an efficient method to generate hypotheses.

In suicide cases, the causal relationship with the drugs is difficult to assess due to the multifactorial pattern of suicidal events. The causal relationship between a drug and the suicide cannot be established solely on the basis of spontaneous reports or a disproportionality measure, and a pharmacodynamic rationale should support the analysis [18].

Psychiatric and mental disorders are strong risk factors of suicide [4], so the reporting of suicide cases in patients treated with neuroleptic, antipsychotics, or anxiolytics is expected, and similarly for antidepressants and depression [4]. This confounding by indication may partly explain that these drugs represent the majority of drugs involved in suicides, and the significant ROR evidenced in the PFVD. These drugs acting as mood modulators and mood stabilizers are

intended to reduce the risk of suicide in these patients, however due to the mechanism of action of these drugs, idiosyncratic psychiatric adverse effects including suicidal behavior or suicide remains a possibility.

On the other hand in absence of a direct implication of these drugs in the trigger of suicidal behavior and suicide, the lack of efficacy should to be discussed, especially for antidepressants. Note that among antidepressant, agomelatine appears to have the highest ROR, reflecting a particular concern for reporters, maybe due to its unique mechanism of action. Nordazepam has the highest ROR, without any explanation compared to other benzodiazepines.

In the FPVD, isotretinoin is the drug the most frequently reported in ADRs of suicide (n=25), and ranked in third position regarding ROR value, 48 (30.2-73.5). The association between isotretinoin and suicide in our study highlights one of the limits of measure of disproportionality applied to safety database based on spontaneous reporting. A potential association between isotretinoin, depression and suicide behavior raised soon after the release of the drug in the early 1980s. The link between isotretinoin and suicide is still controversial despite no definitive arguments in favor of a causal role is available [19, 20]. However mediatic and scientific discussions around this potential safety issue may be sufficient to induce a bias of reporting, and could explain the number of suicide reported with isotretinoin. From this point of view, it is interesting to note that all ICSRs of suicide involving isotretinoin were assessed as doubtful according to the French Method of imputability. In the literature, the general conclusion regarding the possible causal relationship between isotretinoin, depression, and suicide is that mood disorders or suicides are not uncommon during adolescence and in young adults, and may be due to severe acne although idiosyncratic hypersensitivity to isotretinoin seems possible but very rare [19, 20]. Our results cannot confirm or infirm a causal relationship between isotretinoin and suicide, but support the idea that patients treated with isotretinoin should be closely monitored to detect early signs of depression and suicidal behaviors.

Confounding by indication can also explain the reporting of suicide ADRs with antiviral drugs which are indicated to treat severe infectious disease such HIV infection, hepatitis B or C which are known as suicide risk factors. However Mollan *et al.* (2014) suggest a possible increase of suicidal behavior including suicide in patient treated with efavirenz and recommend a careful monitoring for exacerbation of depression or evidence of suicidal thoughts or behavior [21]. It is interesting to note that, except efavirenz, no other antiviral drug was identified with a positive association in our study especially the interferon widely used in the treatment of hepatitis B and C, and known to have significant psychiatric side effects [22, 23]. The fact that this kind of adverse event is well known by care professionals may explain a possible under reporting of psychiatric adverse effects.

If the drug indication may explain the positive association observed, we can note that some other classes of medicine used to treat severe, chronic or disabling diseases also associated with a high risk of suicide were not evidenced. Indeed, no chemotherapy or immune-modulator medicines were identified with a positive association. The absence of other drugs also used to treat patients at high risk of suicide raises questions regarding a possible causal relationship.

The number of studies published on the spontaneous reporting of suicide as an ADR is very limited, but several studies on psychiatric ADRs including suicidal behaviors were published. However, the different phenomena of suicidal behavior spectrum should be considered with caution as the populations, risk factors, and mechanism involved can be very different.

Only two recent papers including an analysis of the spontaneous reporting of suicide ADRs were identified in the literature: Thomas *et al.* (2014) [24] and Bygdell *et al.* (2012) [25]. Of note, the study of Bygdell *et al.* was limited to the pediatric population.

Thomas *et al.* (2014) [24] examined the spontaneous reporting of all psychiatric ADRs, including suicide events, in the Yellow Card Scheme from the MHRA between 1998 and 2011.

They found that depression and suicide-related ADRs are reported for many nervous system and non-nervous system drugs. Regarding specifically the suicide events, the drugs the most frequently involved in suicide events were: clozapine, citalopram, fluoxetine, paroxetine and venlafaxine, while isotretinoin was identified in rank seven for suicide events.

Bygdell *et al.* (2012) [25] examined the spontaneous reporting of psychiatric ADRs in pediatric population (<18 years old) registered in the Swedish Drug Information System (SWEDIS) between 2001 and 2010. Thirteen ICSRs of suicidal conditions (suicide, suicidal attempt, and thoughts of suicide) were identified and among them one case of suicide. Isotretinoin was involved in 4 cases, centrally working sympathomimetic drugs in 4 cases, SSRI in 3 cases, and montelukast and an antibiotic used for acne were involved in 1 case each. The specificity of the study population (*i.e.* children) and the fact that events of suicidal ideation and suicide attempts are not comparable to suicide has to be taken into account.

The analysis of spontaneous reports is not sufficient to draw conclusions on a relationship between a drug and event. Finding a disproportionality ratio for a drug or class of drugs should lead to additional studies to confirm the signal. Despite the fact that the measure of disproportionality should be considered exploratory, it has to be noted that the results of our study are consistent with already published data, and no new emerging safety issue was evidenced. This work is mainly descriptive and is based on statistical observation performed on the FPVD, therefore some pharmacological considerations have to be taken into account to assess the real risk of suicide with a considered drug.

Suicide being a rare adverse event, it could not be expected that controlled trials were designed to assess properly this specific risk, therefore the post-marketing monitoring should be considered as a valuable source of information.

Our observational study provides a summary of information related to ADR of suicide collected in the FPVD, and the findings should be carefully interpreted as it may reflect indication biases and residual confounding factors. These results remind to the physicians and caregivers who treat people with psychiatric disorders or any patient with suicide risk factors should be closely monitored to identify any signs suicidal behaviour, and this whatever the treatment.

E. References

- (1) État des lieux du suicide en France, 4 juillet 2013. Direction générale de la santé (DGS), Sous-direction « Santé des populations et prévention des maladies chroniques »
- (2) M-A, Vinet & Jeanic A, Le & Lefèvre, Thomas & C, Quelen & K, Chevreul. (2013). Le fardeau économique du suicide et des tentatives de suicide en France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 62. 10.1016/j.respe.2013.12.085.
- (3) Centers for Disease Control and Prevention, CDC web.
<http://www.cdc.gov/violenceprevention/suicide/definitions.html> site (accessed 21 October 2018).
- (4) WHO | Public health action for the prevention of suicide [Internet]. WHO (accessed 21 October 2018). Available from: http://www.who.int/mental_health/publications/prevention_suicide_2012/en/
- (5) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Annex I (Rev 3) EMA/876333/2011 Rev. 3
- (6) ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed 21 October 2018).
- (7) Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985 Mar–Apr;40(2):111–8.
- (8) CépiDc-Inserm, CépiDc-Inserm, <http://www.cephdc.inserm.fr/site4/index.php?p=accueil> ;
- (9) Egberts ACG, Meyboom RHB, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf*. 2002;25(6):453–8.
- (10) Hou Y, Ye X, Wu G, Cheng G, Du X, He J. A comparison of disproportionality analysis methods in national adverse drug reaction databases of China. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jul;13(7):853–7.
- (11) Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002 Jan–Feb;11(1):3–10.
- (12) Montastruc G, Favrelière S, Sommet A, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Pérault-Pochat M-C, et al. Drugs and dilated cardiomyopathies: A case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Mar;69(3):287–94.

- (13) Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazanet C, Pérault-Pochat M-C. Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;72(6):898–904.
- (14) Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, et al. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Nov;44(5):513–8.
- (15) Perez-Lloret S, Rey MV, Bondon-Guitton E, Rascol O, Montastruc AJ-L, French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Drugs associated with restless legs syndrome: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Dec;32(6):824–7.
- (16) Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.
- (17) Biriell C, Edwards IR. Reasons for reporting adverse drug reactions--some thoughts based on an international review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997 Jan;6(1):21–6.
- (18) Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;72(6):905–8.
- (19) Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract*. 2005 Feb 1;55(511):134–8.
- (20) Prevost N, English JC. Isotretinoin: update on controversial issues. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013 Oct;26(5):290–3.
- (21) Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*. 2014 Jul 1;161(1):1–10.
- (22) Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*. 2000;31:1207–1211.
- (23) Crone C, Gabriel GM. Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risks, screening, diagnosis, treatment, and interferon-based therapy complications. *J Psychiatr Pract*. 2003;9:93–110.

- (24) Thomas et al.: Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2014 Sep 30;15:54.
- (25) Bygdell M, Brunlöf G, Wallerstedt SM, Kindblom JM: Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug, memory disorders, hyp Saf* 2012, 21:79–86.

Les résultats de ce travail ont été soumis à la revue

Journal of Psychopharmacology en Octobre 2018

ARTICLE 2: ANTIDEPRESSANTS AND SUICIDE: CASE/NON-CASE STUDY IN THE FRENCH PHARMACOVIGILANCE DATABASE

Jean-Pierre MIET ¹, Camille FLECK ¹, Marion LEPELLEY ², Isabelle BOURGEOIS-MONDON ³, Amélie CRANSAC ⁴, Benoit TROJAK ⁵, Anne DAUTRICHE ¹, Aurélie GRANDVUILLEMIN ¹

¹ University Hospital of Dijon, Regional Pharmacovigilance Center of Burgundy, Dijon, France

² University Hospital of Grenoble, Regional Pharmacovigilance Center, Grenoble, France.

³ University Hospital of Toulouse, Regional Pharmacovigilance Center of Midi-Pyrénées region

⁴ University Hospital of Dijon, Pharmacy, Dijon, France

⁵ University Hospital of Dijon, department of Psychiatry and Addiction, Dijon, France.

Correspondence:

Jean-Pierre MIET

Email: jeanpierremiet@outlook.com

University Hospital of Dijon, Regional Pharmacovigilance Center of Burgundy, Dijon, France

Keywords: adverse drug reaction, antidepressant, suicide, pharmacovigilance, pharmaco-epidemiology

Aims

The aim of this study is to provide a description of the medicine-induced suicides involving antidepressants (ADs) registered in the French Pharmacovigilance Database (FPVD), with a special focus on the three most recently ADs marketed in France i.e. escitalopram, duloxetine, and agomelatine.

Methods

Case/non-case method was applied to the FPVD. Cases were all observations of suicide registered in the FPVD between January 1st, 1985, and March 19th, 2014 and involving an AD. Non-cases were all other reports other than those studied. The results were expressed as Reporting Odds Ratio (ROR) and with their 95 % confidence intervals.

Results

Out of the total of 502831 ICSRs reported in the FPVD between January 1st, 1985, and March 19th, 2014, 205 cases of suicide were identified representing 0.041 % of ICSRs registered. An AD was suspected in 36.6% (n=75), and agomelatine, duloxetine, or escitalopram were involved in 18 cases.

Conclusions

Suicide is a rare Adverse Drug Reaction (ADR). Antidepressants were suspected in one third of suicide cases, and a correlation between the use of an AD and suicide was evidenced for all ADs involved in three or more suicides. Agomelatine, duloxetine, and escitalopram represented one quarter of suicides involving an AD. However these results have to be put in perspective as several bias of reporting exist in this kind of study. Physicians and caregivers should

A. Introduction

Between 2003 and 2008 the regulatory authorities, such as the Food and Drug Administration (1) and the European Medicine Agency (2, 3) have issued several warnings concerning a risk of suicide associated with the use of antidepressant drugs (ADs). Initially limited to the youngest population (<25 years) and the serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs), the suspicion spread to include tricyclic ADs then all ADs. The controversy regarding a possible association with ADs was intense with several hundred of articles published on the subject between 2000 and 2010 in newspaper and scientific journals (4). In 2014, this controversy remains unsettled although many publications showed that the use of anti-depressant is associated with a general decrease of suicidal behavior.

The fact that ADs could have an early stimulating that could lead depressed patients to commit suicide before the mood improvement was known for a long time. This risk of suicidal behaviors in the early phase of treatment is taken into account for several decades by physicians who are warned to implement a careful follow up of to reduce this risk of suicidal behaviors.

Many safety data are generated during clinical trials, however suicide being a rare event, clinical trials lack power to identify this kind of risks all the more that patients presenting high risk of suicide are generally excluded. Despite some limitations the analysis of safety data from post-marketing can provide precious information about rare events.

The risk factors for suicide are numerous and can be divided in several categories: individual, socio-cultural, and situational risk factors, although in many cases the suicide is the result of a combination of these factors (6).

Many epidemiological studies were published on the risk of suicide induced by antidepressants. But to our best knowledge no study based on analysis of antidepressant-induced suicide registered in the French Pharmacovigilance Database (FPVD) were published, and very few studies have investigated the suicide in a PV database.

The aim of this study is to provide a description of suspected antidepressant-induced suicide registered in the FPVD with a special focus on the 3 most recently antidepressants marketed in France escitalopram (Seroplex® H. Lundbeck A/S Valby | Denmark), duloxetine (Cymbalta® Eli Lilly and Company Indianapolis Indiana U.S), and agomelatine (Valdoxan® Servier Suresnes France) authorized in France in 2002, 2004 and 2009 respectively.

B. Material and Method

1. Source: the French Pharmacovigilance Database

This study is based on data from cases recorded in the FPVD which is intended to collect Adverse Drug Reactions (ADRs) reported in France. A case or an Individual Case Safety Report (ICSR) is defined as the report of one or several suspected adverse reaction(s) in relation to a medicinal product that occur in a single patient at a specific point of time (7).

The FPVD is supplied by a network of 31 regional centers (CRPV). The reporting of suspected ADRs is based on a spontaneous reporting basis from either health professionals or consumers.

For each case report, information regarding the patient, the drug exposure, and the adverse(s) reaction(s) are recorded in the FPVD. The medical history, the concomitant disease(s) and adverse reaction(s) are coded according to the Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA), while the medicines are coded according to the WHO dictionary. For the purpose of our study we have classified medicines according to the Anatomical Therapeutic Class (ATC) (8) on the basis of their main indication for use in France. The causality assessment, performed by the medical qualified personnel of CRPV, was done according to the French method of imputability (9).

Demographic data regarding suicide in France between 1986 and 2011 were extracted from the INSERM CépiDc database where is collected all the causes of death in France (10).

The patient exposure was estimated on the drug sales extracted from the French National Health Insurance Fund database, covers about 80% of the French population.

2. Selection of cases

All ICSRs of suicide reported between 01 January 1985 and 19 March 2014 by CRPVs were extracted from the FPVD. A suicide case was defined as any ICSR containing the coded ADR “suicide” PT (Preferred Term, MedDRA), only cases with a fatal outcome were taken into account, additionally cases that clearly did not fulfil the definition of a suicide case were excluded. On the basis of the ATC code, the cases involving an AD (code ATC N06A) suspected were identified.

For each ICSR the following information were collected: patient age, sex, medical history, drug information, and the result of the French causality assessment. Case narratives were reviewed by a pharmacist trained in pharmacovigilance to have a comprehensive understanding of the case, and to identify relevant information not coded.

3. Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to characterize the study population and medicines. Continuous variables were summarized using means and standard deviations, while qualitative variables were summarized using number and percentages. Differences in means for quantitative variables were examined using Student's t-test. The χ^2 or Fisher Exact test were used to compare differences in proportions between variables. All hypotheses were tested using a two-tailed test at 5 % level of significance ($p < 0.05$).

We used a case / non-case method to assess the putative associations between suicide cases and drugs. Cases were defined as any ICSR containing the ADR "suicide" PT coded according to MedDRA. Non-cases were all other ICSRs. The Reporting Odds Ratio was calculated for each drugs with 3 or more suicide cases. The ROR is defined as $ROR = ad/bc$, with a the number of exposed cases, b the number of unexposed cases, c the number of exposed controls, and d the number of unexposed controls. RORs were given with their 95 % Confidence Interval and were computed according to the usual methods i.e. the limits are $OR \exp (\pm 1.96 \sqrt{(1/a+1/b+1/c+1/d)})$. ROR was considered greater than 1 if the lower limit of CI was strictly greater than 1.

Exposition in France to escitalopram, duloxetine, and agomelatine was estimated in patient.year. To allow the comparability of data, the exposure was estimated for the first 4 years of commercialization considering the usual posology of 1 tablet daily.

Statistical analysis and tables were performed using R Studio software (Version 0.98.1074 – © 2009-2014 R Studio, Inc.) and Microsoft Excel software (Version 2013).

C. Results

1. Overview of suicide cases involving an antidepressant

Out of the total of 502 831 ICSRs reported in the FPVD between 01 January 1985 and 19 March 2014, 236 ICSRs of suicide were identified. Thirty-one (31) ICSR were excluded because they did not fulfil the definition of suicide (Figure 1). These 205 cases of suicide representing 0.041 % of all ICSRs registered in the FPVD. The majority (82.4 %) of suicides reported in the FPVD occurred after 01 January 2000. An AD was suspected in 75 ICSRs, this “AD group” represents 36.6% (n=75) of all ICSRs of suicide registered in the FPVD. Eighteen (18) ICSRs of suicide involved either agomelatine, duloxetine, or escitalopram. The other 130 ICSRs of suicide (63.4%) represent the “non-AD group”.

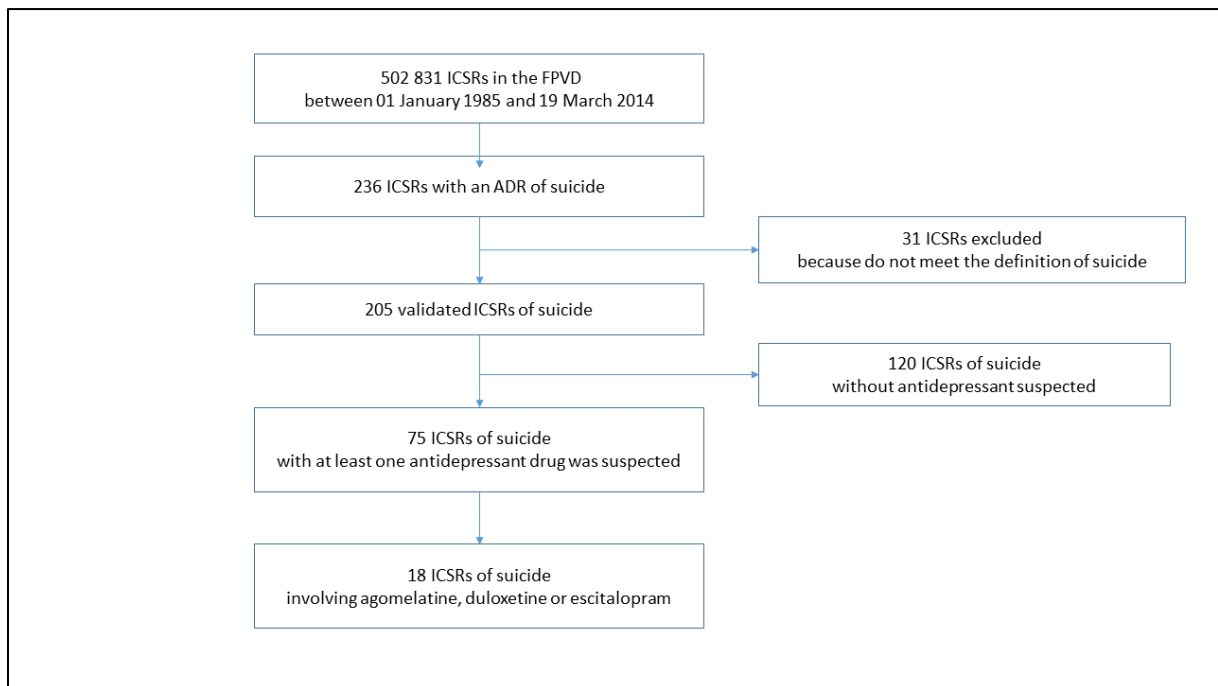


Figure 2 Flow chart of the study (FPVD, French Pharmacovigilance database; ICSR individual case safety report; ADR, adverse drug reaction)

The characteristics of AD group, non-AD group, and data from CépiDC data base are displayed in Table 1.

In AD group, 68.0% of suicides involved a male (n=51), with a Male/Female ratio of 2.27. The ages ranged from 15 to 84 years old, with a mean of 44.8 years [SD=16.5]. In the non-AD group, these parameters were similar, male patients represent 67.2% (n=88) with a Male/Female ratio of 2.15, and ages ranged from 11 to 92 years old with a mean of 40,9 years [SD=18.1]. The distribution by age class is similar in both groups except for the 15-24 years old representing 24.0% of patients in non-AD group but only 11.4% in AD group ($p<0.05$).

In AD group, the most frequent modes of suicide were: hanging (34.7%), jumping from height (17.3%), drug ingestion (16.0%), firearms (9.3%), other (4.0%), and the mode of suicide was not reported in (18.7%). Hanging is more frequently reported in patient not-treated with an AD, 11.4% vs 24.0%, for other mode of suicide no difference was evidenced.

Among the risk factors reviewed, the concomitant use of anxiolytics was more frequently reported in AD group than in non-AD group 54.7% vs 35.4% ($p<0.01$), while no difference was evidenced concerning the concomitant use of neuroleptic. For the other risk factors such as medical history of suicide attempt and/or suicidal ideation, psychiatric or mental disorders, severe chronic disease, alcohol or drug abuse, no significant difference was evidenced.

The Table 2 shows the list of ADs suspected in suicide events, 21 ADs were suspected in 75 suicide events, and 10 ADs were suspected in 3 or more suicides and represent 80.3% of suicide events. The ADR RORs computed for these 10 ADs were significantly greater than 1 for all them ($p<0.05$) and ranged from 3.8 (mianserine) to 81.0 (agomelatine) (Figure 3).

In two third of cases (76.3%) the causal relation between the AD intake and the suicide was assessed as doubtful, in 14.4% the causal relationship was assessed as possible, and in 5.3% the causal relationship was assessed as probable (Table 2).

Demographic data from our population is quite similar to those from CépiDC database with a majority of male patients 72.5% vs 67.8% (68.0% in AD group and 67.2% in non-AD group). The distribution by age class is quite similar except for 2 age classes: the 15-24 years old which represents only 6.4% of subjects in the CépiDC database but 19.5% in our population (only 11.4% in AD group but 24.0% in non-AD group), and the ≥ 75 years which represents 16.4% in the CépiDC database but only 4.1% in our population

Table I Demographic and risk factors for drug induced suicide reported in the French Pharmacovigilance database between 10 January 1985 and 01 March 2014.

		<i>CépiDC</i>		<i>Overall (n=205)</i>		<i>Suicides involving antidepressant "AD group" (n=75)</i>		<i>Suicides not involving antidepressant "non-AD group" (n=130)</i>		<i>p-value "AD group" vs "non-AD group"</i>
<i>Age ± SD (year)</i>		Not available		42.3±17.6		44,8 ±16.5		40.9±18.1		p=0.14
<i>Age min-max (year)</i>		Not available		11-92		15-84		11-92		
Sex	Male	200279	72.5%	139	67,8%	51	68.0%	88	67,2%	ns
	Female	75868	27.5%	64	31,2%	23	30.7%	41	31,9%	
	NR	-		2	1,0%	1	1.3%	1	0,8%	
<i>Sex ratio M/F</i>		2.6		2.17		2.27		2.15		
<i>Age group (years)</i>		N=276847		N=195		N=70 (Not reported=5)		N=125 (Not reported=5)		
<15		814	0,3%	2	1,0%	0	0,0%	2	1,6%	ns
[15-24]		17751	6,4%	38	19,5%	8	11,4%	30	24,0%	p=0.04
[25-34]		37192	13,4%	31	15,9%	14	20,0%	17	13,6%	ns
[35-44]		53068	19,2%	47	24,1%	16	22,9%	31	24,8%	ns
[45-54]		50905	18,4%	23	11,8%	11	15,7%	12	9,6%	ns
[55-64]		38448	13,9%	32	16,4%	10	14,3%	22	17,6%	ns
[65-74]		33183	12,0%	14	7,2%	8	11,4%	6	4,8%	ns
[75-84]		31653	11,4%	6	3,1%	3	4,3%	3	2,4%	ns
>84		13833	5,0%	2	1,0%	0	0%	2	1,6%	ns
<i>Modality of suicide</i>				n=205		n=75		n=130		
<i>Hanging</i>		53824	46.5%	51	24,9%	26	34,7%	25	19,2%	p=0.02
<i>Drug ingestion</i>		16205	14.0%	43	21,0%	12	16,0%	31	23,8%	p=0.21
<i>Jumping from height</i>		7280	6.3%	27	13,2%	13	17,3%	14	10,8%	p=0.20
<i>Firearms</i>		17976	15.5%	13	6,3%	7	9,3%	6	4,6%	p=0.23
<i>Other</i>		13457	11.6%	17	8,3%	3	4,0%	13	10,0%	p=0.18
<i>Not reported</i>		6926	6.0%	54	26.3%	14	18,7%	41	31,5%	p=0.05
<i>Risk factors</i>						N=75		n=130		
<i>Patient with a psychiatric or mental disorders</i>	Yes			48	23,4%	15	20,0%	33	25,4%	p=0.19
	No/NR			157	76,6%	60	80,0%	97	74,6%	
<i>Patient with severe chronic disease</i>	Yes			56	27,3%	18	24,0%	37	28,5%	p=0.52
	No/NR			149	72,7%	57	76,0%	93	71,5%	
<i>Patient with past medical history of suicide attempt and/or suicidal ideation</i>	Yes			29	14,1%	8	10,7%	21	16,2%	p=0.31
	No/NR			176	85,9%	67	89,3%	109	83,8%	
<i>Alcohol or drug addiction</i>	Yes			43	21,0%	11	14,7%	31	23,8%	p=0.15
	No/NR			162	79,0%	64	85,3%	99	76,2%	
<i>Concomitant treatment with anxiolytic</i>	Yes			88	42,9%	41	54,7%	46	35,4%	p <0.01
	No/NR			117	57,1%	34	45,3%	84	64,6%	
<i>Concomitant treatment with neuroleptic</i>	Yes			51	24,9%	13	17,3%	38	29,2%	p = 0.07
	No/NR			154	75,1%	62	82,7%	92	70,8%	

Table II Listing of suspected (and concomitant) antidepressants involved in suicide events reported in the French Pharmacovigilance database, and the causal relationship.

	INN	Number of association antidepressant-suicide	CAUSAL REALTIONSHIP ACCORDING TO THE FRENCH METHOD OF IMPUTABILITY				
			I1 (unlikely)	I2 (possible)	I3 (probable)	I4 (very probable)	Not reported
N06A ANTIDEPRESSANTS (*involved in more than 3 suicide events)	agomelatine	5*	5	-	-	-	-
	amineptine	1	-	1	-	-	-
	amitriptyline	5*	2	-	3	-	-
	bupropion	4*	4	-	-	-	-
	citalopram	4*	4	-	-	-	-
	clomipramine	2	1	1	-	-	-
	dosulepine	1	-	1	-	-	-
	duloxetine	6*	5	1	-	-	-
	escitalopram	7*	5	1	-	-	1
	fluoxetine	12*	11	-	1	-	-
	fluvoxamine	1	1	-	-	-	-
	imipramine	1	1	-	-	-	-
	mianserine	3*	2	1	-	-	-
	milnacipram	2	2	-	-	-	-
	mirtazapine	2	1	1	-	-	-
	paroxetine	6*	3	2	-	-	1
	sertraline	2	1	1	-	-	-
	taloxatone	1	1	-	-	-	-
	tianeptine	1	1	-	-	-	-
	trazodone	1	1	-	-	-	-
	venlafaxine	9*	7	1	-	-	1
TOTAL		76** (100%)	58 (76.3%)	11 (14.5%)	4 (5.3%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)

* Antidepressant reported in ≥ 3 cases, **in one case 2 antidepressants were suspected

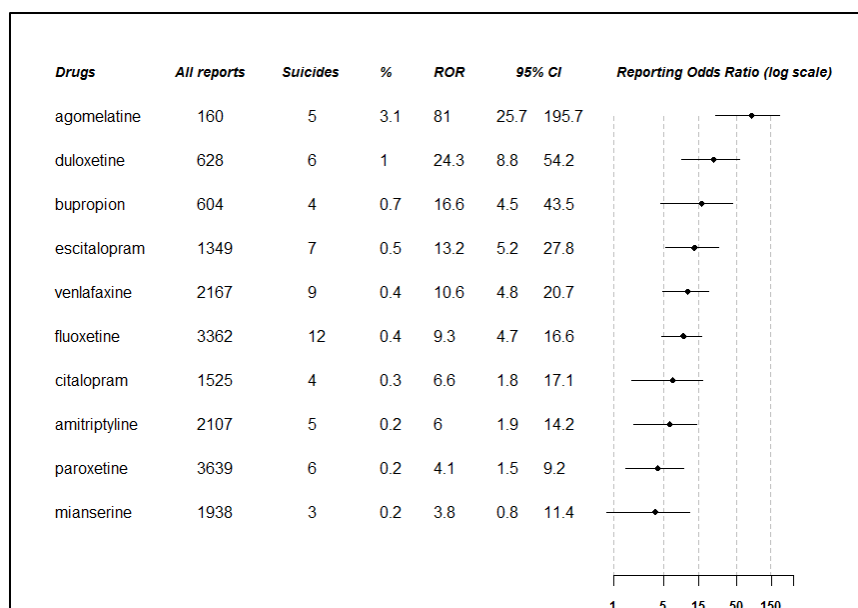


Figure 3 Adverse drug reaction Reporting Odd Ratio for antidepressants suspected in 3 or more ICSRs of suicide in the French pharmacovigilance database until 19 March 2014.

2. Overview of suicide cases involving an antidepressant escitalopram, duloxetine, and agomelatine.

Regarding the 3 most recently marketed ADs in France, i.e. escitalopram (Seroplex[®]), duloxetine (Cymbalta[®]), and agomelatine (Valdoxan[®]) authorized in France in 2002, 2004 and 2009 respectively, they were reported as suspected in suicide in 18 cases: 5 cases for agomelatine, 6 cases for duloxetine, and 7 cases for escitalopram that represented 10.2% of suicide cases registered in the FPVD, and 28.0% of suicide involving an AD.

The Table 3 summarizes information available about these cases, 13 were reported in male patient and 5 in female patients. The ages ranged from 19 to 71 years old, with a mean of 47.7 [SD 14.8]. In 88.9% (16/18) of cases the causal relationship between the AD intake and the suicide was assessed as doubtful (I1), and in 11.1% (2/18) cases it was assessed as possible (I2).

The number of suicide cases suspected to be related to one of these 3 ADs in the FPVD per 100 000 treatment.year are displayed in Table 4, suicide were more frequently reported with agomelatine (4.8), then duloxetine (0.87) and escitalopram (0.27).

Table III Details of suicide cases reported with agomelatine, duloxetine and escitalopram in the French Pharmacovigilance database

DRUG	NUMBER OF CASES	GENDER	AGE (YEARS)	PAST MEDICAL HISTORY OF SUICIDE ATTEMPT OR SUICIDAL IDEATION	MEDICAL HISTORY OF TREATMENT WITH AN ANTIDEPRESSANT	ALCOHOL OR DRUG ADDICTION OR ABUSE	PSYCHIATRIC OR MENTAL DISORDER	OTHER RISK FACTOR(S) IDENTIFIED	DIAGNOSIS OF DEPRESSION	SEVERITY OF DEPRESSION	CONCOMITANT TREATMENT WITH ANXIOLYTICS	CONCOMITANT TREATMENT WITH NEUROLEPTIC
ESCITALOPRAM	7	Male 5/7 Female 2/7	43.3 27-69	0/7	0/7	2/7	2/7	3/7	5/7	Severe 1/7 Not reported 6/7	5/7	0/7
DULOXETINE	6	Male 6/6 Female 0/6	57.2 42-71	2/6	2/6	1/6	1/6	4/6	5/6	Severe 2/6 Not reported 4/6	3/6	2/6
AGOMELATINE	5	Male 2/5 Female 3/5	40.4 19-55	1/5	1/5	1/5	0/5	0/5	4/5	Severe 2/5 Not reported 3/5	1/5	0/5
TOTAL	18	Male 13/18 Female 5/18	47.7 19-71	3/18	3/18	4/18	3/18	7/18	14/18	Severe 5/18 Not reported 13/18	9/18	2/18

Table IV Estimation of patient exposure and number of suicide cases reported in the FPVD with agomelatine, doluxetine, and escitalopram in France during the first 4 years of commercialization

	Daily dose	Estimation of patient exposure in France in treatment-year for the first 4 years of commercialization	Number of ICSR in the FPVD	Number of suicide reported in the FPVD per 100 000 treatment.year
agomelatine	1 tablet daily	104068	5	4,8
doluxetine	1 tablet daily (30mg or 60mg)	690472	6	0,87
escitalopram	1 tablet daily	2603678	7	0,27

D. Discussion

The aim of this study is to provide a description of suspected antidepressant-induced suicides registered in the FPVD with a focus on the 3 most recently antidepressants marketed in France: escitalopram, duloxetine, and agomelatine. To our knowledge this is the first study to provide an exhaustive overview of medicine and AD induced suicides registered in the FPVD.

The ADRs of suicide represent a very limited number of cases in the FPVD, indeed the 205 ICSRs identified represent less than 0.05 % of all ICSRs.

The demographic characteristics of our populations were quite similar to those observed in the French general population. We have observed a predominance of male patients accounting for two third of suicides with a mean age around 40-45 years. It is interesting to note that the age group 15-24 years old was more represented with 19.5% vs 6.4% in the French population, however a significant difference between AD group 11.4% and non-AD group 24.0% can be observed. This finding may reflect a positive effect of AD in this population, or, at least, suggest that the use of ADs in this population does not increase the risk of suicide. A difference was also observed in elderly patients, the age group ≥ 75 years old was less represented in our population: 4.1% vs 16.4% in the French population.

Regarding the modality of suicide, we have observed the same main methods of suicide: hanging (31.4%), drug ingestion (19.8%), and jumping from height (15.1%).

For the purpose of this study, only cases with the PT “suicide” coded as an ADR were taken into account. This decision was taken for practical reasons, although a query on the term “suicide” in other fields of the ICSR is technically possible, this would have led to an important noise and would have induced a very complex process of cases review. Therefore some suicide cases not coded with the appropriate PT term may have been missed. The difference between suicides induced by drugs and suicides with drug(s) is a major concern, in the first case the drug acts as the trigger of the suicide while in the second case the drug is a tool in the act of suicide. Suicides by drug ingestion represent 19.8% of suicide cases registered in the FPVD, but some of them should be more probably considered as intentional drug overdose. Unfortunately the information available was very heterogeneous, and it was not always possible to determine the accuracy of coding. This point highlights the necessity to improve and harmonize the coding practice and to remind that the ADR of suicide must be limited to suicide induced by a drug.

Among all suicide cases identified, one third (75/205) involved ADs, and a total of 21 different ADs was identified. The causal relationship between ADs and suicide was assessed as doubtful in 76.3%

of cases, possible in 14.4%, and probable in only 5.3%. The ADR RORs computed for the 10 ADs suspected in 3 or more suicides were significantly greater than 1 for all them ($p < 0.05$) suggesting a positive correlation between suicide and the use of these AD. The three ADs the most recently marketed in France appeared in the four highest ADR RORs: agomelatine (81.0), duloxetine (24.3), and escitalopram (13.2). Of note bupropion, reported as suspected treatment in 4 suicide cases, was considered in our study as an antidepressant according on the basis of its mode of action and its ATC classification, however this product was not approved in France for the treatment of depression, but as smoking cessation aid.

The methods of disproportionality measure are applied for signal detection in various national and international pharmacovigilance databases (11). Several methods to generate signals using the measure of disproportionality are available: reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PPR), or Bayesian methods such as the Bayesian Confidence Propagation Neural Network analysis (BCPNN), but all are based on the same principle i.e. a two-by-two contingency table (12). Although each method has advantages and disadvantages, none seems clearly better than the other (11, 13).

The case/non-case approach was used several times on the FPVD to explore putative association between drugs and specific ADR such as dilated cardiomyopathies (14), memory disorders (15), hypoglycemia (16) or restless legs syndrome (17).

The measure of disproportionality is sensitive to reporting bias. Since the FPVD is supplied by spontaneous reporting, it seems important to keep in mind the different bias inherent to a spontaneous reporting system.

The first limitation inherent to this kind of pharmacovigilance survey is the under-reporting of ADRs which can reach more than 90 % (18). The quantity and the nature of ADRs reported can be also biased, for example serious, fatal, unusual, or unexpected ADRs are more frequently reported than non-serious. ADRs occurring with new drugs are more frequently reported than those occurring with old drugs, for which the safety profile is well known (19). The reporting of ADRs can be stimulated by safety warnings, known as notoriety bias. The media publicity about a link -or a potential link- between a drug and ADRs may impact the reporting rate of ADRs. Moreover the association between a specific ADR and a drug, estimated by methods of measure of disproportionality, may be decreased or increased depending on the reporting of other ADRs associated with the drug. The reporting ratio can vary in the time and is more important during the first months or years of commercialization. In our study the majority of suicide cases (82.4 %) reported in the PVDB were reported after 2000, therefore the underreporting could be more

important with the drugs marketed before 2000 than those marketed after this date. These could explain the high ROR of agomelatine (81.0) first marketing authorization in France in 2009, duloxetine (24.3) in 2004, bupropion (16.6) in 2002, and escitalopram (13.2) in 2002. Besides the reporting bias, the accuracy of information reported within ICSRs is uncertain. Although the coding process is supervised by trained member of CRPV the reliability and the accuracy cannot be fully guaranteed.

Despite these limitations the measure of disproportionality using ROR remains an inexpensive and quick method that can provide valuable information on drug safety profile, and generate safety signal provided we keep in mind its limitations. The measure of disproportionality on data from a spontaneous ADRs should be considered an efficient method to generate hypotheses.

In suicide cases, the causal relationship with the drug(s) is difficult to assess due to the multifactorial pattern of suicidal events. The causal relationship between a drug and the suicide cannot be established solely on the basis of spontaneous reports or a disproportionality measure, and a pharmacodynamic rationale should support the analysis (20).

The indication bias is the main concern with observational studies especially those intended to assess drug safety. Psychiatric and mental disorders are strong risk factors of suicide (5), so the reporting of suicide cases in patients treated with neuroleptic, antipsychotics, or anxiolytics is expected, and similarly for antidepressants and depression.

This confounding by indication may partly explain that these drugs represent the majority of drugs involved in suicide, and the significant ROR evidenced in the PFVD. These drugs acting as mood modulators and mood stabilizers are intended to reduce the risk of suicide in these patients, however due to the mechanism of action of these drugs, idiosyncratic psychiatric adverse effects including suicidal behavior or suicide should not be surprising. On the other hand in absence of a direct implication of these drugs in the trigger of suicidal behavior and suicide, the lack of efficacy should to be discussed, especially for antidepressants.

The number of studies published on the spontaneous reporting of suicide as an ADR is very limited, but several studies on psychiatric ADRs including suicidal behaviors were published. However, the different phenomena of suicidal behavior spectrum should be considered with caution as the populations, risk factors, and mechanism involved can be very different.

Only 2 recent papers including an analysis of the spontaneous reporting of suicide ADRs were identified in the literature: Thomas et al. (2014) (21) and Bygdell et al. (2012) (22). Of note, the study of Bygdell et al. was limited to the pediatric population.

Thomas et al. (2014) (21) examined the spontaneous reporting of all psychiatric ADRs, including suicide events, in the Yellow Card Scheme from the MHRA between 1998 and 2011. They found that depression and suicide-related ADRs are reported for many nervous system and non-nervous system drugs. Regarding specifically the suicide events, the drugs most frequently involved in suicide events were: clozapine, citalopram, fluoxetine, paroxetine and venlafaxine.

Bygdell *et al.* (2012) (22) examined the spontaneous reporting of psychiatric ADRs in pediatric population (<18 years old) registered in the Swedish Drug Information System (SWEDIS) between 2001 and 2010. Thirteen ICSRs of suicidal conditions (suicide, suicidal attempt, and thoughts of suicide) were identified and among them one case of suicide. Isotretinoin was involved in 4 cases, centrally working sympathomimetic drugs in 4 cases, SSRI in 3 cases, and montelukast and an antibiotic used for acne were involved in 1 case each. The specificity of the study population (i.e. children) and the fact that events of suicidal ideation and suicide attempts are not comparable to suicide has to be taken into account.

Couplan *et al.* (2015) (23) have studied the associations between different antidepressant treatments and the rates of suicide and attempted suicide or self-harm in a cohort of people with depression (238 963 patients aged 20 to 64 years), among them 198 cases of suicide were identified. In their cohort the rate of suicide was lowest during periods when patients were not taking AD, but it was probably related to the absence of indication of AD prescription rather than an increase of the risk of suicide with AD. They observed rates of suicidal events similar during periods of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic and related antidepressants. Mirtazapine, venlafaxine, and trazodone were associated with the highest rates of suicide and attempted suicide or self-harm. This observational study suffers from similar limitation as ours.

The analysis of spontaneous reports is not sufficient to identify a causal relationship between a drug and an ADR. Finding a disproportionality ratio for a drug or class of drugs should lead to additional studies to confirm the signal. Despite the fact that the measure of disproportionality should be considered exploratory, it has to be noted that the results of our study are consistent with already published data, and no new emerging safety issue was evidenced. This work is mainly descriptive and is based on statistical observation performed on the FPVD, therefore some pharmacological considerations have to be taken into account to assess the real risk of suicide with a considered drug.

Despite some limits due to the nature of the database, this study provides a first description of the suicide cases registered in the FPVD. Antidepressants are reported in one third of suicide cases, and a correlation between the use of antidepressants and ADR of suicide was evidenced for all antidepressant involved in 3 or more suicide. The three most recently marketed AD (escitalopram, agomelatine, and duloxetine) represent one quarter of suicide involving an AD. However these results must be put in perspective as several bias of reporting such as indication bias or the variation of reporting ratio in the time can explain these findings. Physicians and caregivers should be attentive to the occurrence of psychiatric adverse event, and sensitized to the importance of reporting psychiatric adverse events.

E. References

- (1) Research C for DE and. Public Health Advisories (Drugs) - Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications [FDA Web site]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm161679.htm>. Accessed August 25, 2018.
- (2) EMA. European Medicines Agency Finalises Review of Antidepressants in Children and Adolescents [EMA Web site] 2005. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000882.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed August 25, 2018.
- (3) Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. London: Committee on Safety of Medicines [EMA Web site]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054061.pdf Accessed August 25, 2018.
- (4) Hernandez JF, Mantel-Teeuwisse AK, van Thiel GJMW, Belitser SV, Raaijmakers JAM, Pieters T. Publication trends in newspapers and scientific journals for SSRIs and suicidality: a systematic longitudinal study. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000290.
- (5) Centers for Disease Control and Prevention, [CDC web site]. Available at: <http://www.cdc.gov/violenceprevention/suicide/definitions.html> site. Accessed August 25, 2018.
- (6) WHO | Public health action for the prevention of suicide [WHO Web site]. Available at: http://www.who.int/mental_health/publications/prevention_suicide_2012/en/. Accessed August 25, 2018.
- (7) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Annex I (Rev 3) EMA/876333/2011 Rev.3
- (8) WHOCC ATC/DDD Index 2018 [database online]. Updated December 20, 2017.
- (9) Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985 Mar–Apr;40(2):111–8

- (10) Inserm, CépiDc (Epidemiology center on medical causes of death) [database online]. Available at: <https://www.cephdc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/la-base-des-causes-medicales-de-deces>, Accessed October 25, 2018.
- (11) Hou Y, Ye X, Wu G, Cheng G, Du X, He J. A comparison of disproportionality analysis methods in national adverse drug reaction databases of China. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Jul;13(7):853–7.
- (12) Egberts ACG, Meyboom RHB, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf.* 2002;25(6):453–8.
- (13) Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002 Jan–Feb;11(1):3–10.
- (14) Montastruc G, Favrelière S, Sommet A, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Pérault-Pochat M-C, et al. Drugs and dilated cardiomyopathies: A case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Mar;69(3):287–94.
- (15) Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazenet C, Pérault-Pochat M-C. Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Dec;72(6):898–904.
- (16) Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, et al. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Nov;44(5):513–8.
- (17) Perez-Lloret S, Rey MV, Bondon-Guitton E, Rascol O, Montastruc AJ-L, French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Drugs associated with restless legs syndrome: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Dec;32(6):824–7.
- (18) Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
- (19) Biriell C, Edwards IR. Reasons for reporting adverse drug reactions--some thoughts based on an international review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997 Jan;6(1):21–6.

- (20) Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;72(6):905–8.
- (21) Thomas et al.: Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2014 15:54.
- (22) Bygdell M, Brunlöf G, Wallerstedt SM, Kindblom JM: Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug, memory disorders, hyp Saf* 2012, 21:79–86.
- (23) Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ*. 2015 Feb 18;350:h517.

CONCLUSIONS

THÈSE SOUTENUE par Jean-Pierre MIET

CONCLUSIONS

Cette étude cas/non-cas réalisée à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a permis l'identification des médicaments les plus fréquemment suspectés dans la survenue de suicide et de mieux caractériser ces événements.

Les suicides induits par les médicaments sont des événements indésirables rares représentant seulement 0,05 % des cas de pharmacovigilance enregistrés dans la BNPV. Les 205 cas de suicide induit par un médicament ont été identifiés. Les médicaments du système nerveux central tels qu'antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques, hypnotiques représentaient les deux tiers des médicaments suspectés. Parmi les 34 molécules suspectées dans trois cas de suicides ou plus, seules deux n'appartenaient pas à une classe pharmacologique associée au système nerveux : l'isotrétinoïne et l'efavirenz. Le calcul des Reporting Odd Ratio (ROR) a mis en évidence une association positive entre 33 molécules et la survenue de suicide. Présent dans un tiers des cas, les antidépresseurs étaient la classe pharmacologique la plus souvent suspectée. Les trois antidépresseurs les plus récemment commercialisés en France étaient également les antidépresseurs avec les ROR les plus élevés, avec respectivement 81,0 (IC 95% 25,7-195,7) pour l'agomélatine, 24,3 (IC 95% 8,8-54,2) pour la duloxétine et 13,2 (IC 95% 5,2-27,8) pour l'escitalopram.

Il convient de rester prudent sur les associations positives retrouvées entre les médicaments du système nerveux, notamment les antidépresseurs, et la survenue de suicide. Des biais inhérents à l'analyse des bases de pharmacovigilance notamment les biais de notifications, et l'existence d'un probable biais protopathique ne permettent de conclure sur une relation causale. S'ils ne permettent pas de démontrer une relation de cause à effet, ces résultats confirment la nécessité d'un suivi particulier lors de l'instauration d'un traitement pharmacologique chez les patients présentant un risque suicidaire accru, mais également l'importance de la pharmacovigilance afin d'identifier les effets indésirables graves rares et de mieux cerner le profil de sécurité de ces produits.

Le Directeur de thèse,

Le Président,

Vu pour l'autorisation de
Soutenance

Dijon, le 13/01/2018
Le Doyen,

F. HUET

Le Vice-Doyen

Mme MARIE

le 13 Jan 2019

BIBLIOGRAPHIE Partie 1

- 1 OMS (Organisation Mondiale de la Santé) La dépression Aide-mémoire N°369 Octobre 2012 [Consulté le 01/08/2018]. Disponible à partir de URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/fr/>
- 2 OMS (Organisation Mondiale de la Santé) Classification internationale des maladies. 10ème éd. (Cim-10) [Consulté le 01/08/2018]. Disponible à partir de URL: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
- 3 American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author.
- 4 OMS (Organisation Mondiale de la Santé) Classification internationale des maladies. 11ème éd. (Cim-10) [Consulté le 01/04/2019]. Disponible à partir de URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
- 5 OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.
- 6 OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.
- 7 Chan Chee C., Beck F., Sapinho D., Guilbert P (dir.), La dépression en France – Enquête Anadep 2005, Saint-Denis : INPES, coll. Études santé, 2009, 208 p.
- 8 Baromètres santé 2005 et 2010, Inpes. [Consulté le 01/08/2018]. Disponible à partir de URL : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/index.asp>
- 9 Raphaël Andler et al. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du baromètre santé 2017. BEH 32-33 | 16 octobre 2018 | 637
- 10 Leroux I., Morin T., 2006 « Facteurs de risques de l'épisode dépressif en population générale », DREES, Études et Résultats, n° 545, décembre.
- 11 OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial
- 12 État des lieux du suicide en France, 4 juillet 2013. Direction générale de la santé (DGS), Sous-direction « Santé des populations et prévention des maladies chroniques »
- 13 « Estimation du fardeau économique du suicide et des tentatives de suicide en France en 2009 », K. Chevreul, M-A. Vinet, A. Le Jeannic, T. Lefèvre ; C. Quelen. Etude à paraître de l'Unité de recherche en économie de la santé (URC ECO)

14 Décret n° 2013-809 du 9 septembre 2013

15 Observatoire National du suicide. [Consulté le 01/04/2019]. Disponible à partir de URL: http://www.drees.sante.gouv.fr/l-observatoire-national-du-suicide-ons,11209.html#creation_de_l_observatoire_national_du_suicide

16 Observatoire National du suicide. [Consulté le 01/04/2019]. Disponible à partir de URL: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/la-drees/observatoire-national-du-suicide-ons/suicide-enjeux-ethiques-prevention-singularites-suicide-adolescence>

17 OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.

18 OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.

19 Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):765–72.

20 Christiansen E, Jensen BF. Risk of repetition of suicide attempt, suicide or all deaths after an episode of attempted suicide: a register-based survival analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007 Mar;41(3):257–65.

21 Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV, Fuller SA: Suicide rates in psychiatric in-patients: an application of record linkage to mental health research. *Aust NZ J Public Health* 1999; 23: 468–470

22 Baxter D, Appleby L: Case register study of suicide risk in mental disorders. *Br J Psychiatry* 1999; 175:322–326

23 Murphy GE: Psychiatric aspects of suicidal behaviour: substance abuse, in *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide*. Edited by Hawton K, van Heeringen K. Chichester, UK, John Wiley & Sons, 2000, pp 135–146

24 Miller NS, Mahler JC, Gold MS. Suicide risk associated with drug and alcohol dependence. *J Addict Dis*. 1991;10(3):49–61.

25 Price C, Hemmingsson T, Lewis G, Zammit S, Allebeck P. Cannabis and suicide: longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2009 Dec;195(6):492–7.

26 Bohnert KM, Ilgen MA, McCarthy JF, Ignacio RV, Blow FC, Katz IR. Tobacco use disorder and the risk of suicide mortality. *Addiction*. 2014 Jan;109(1):155–62.

27 Johansson LM, Sundquist J, Johansson SE, Bergman B: Ethnicity, social factors, illness and suicide: a follow-up study of a random sample of the Swedish population. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:125–131

28 Stenager EN, Madsen C, Stenager E, Boldsen J: Suicide in patients with stroke: epidemiological study. *Br Med J* 1998; 316: 1206–1210

29 Jia C-X, Mehlum L, Qin P. AIDS/HIV infection, comorbid psychiatric illness, and risk for subsequent suicide: a nationwide register linkage study. *J Clin Psychiatry*. 2012 Oct;73(10):1315–21

- 30 Sarkar S, Balhara YPS. Diabetes mellitus and suicide. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Jul;18(4):468–74.
- 31 Larsen KK. Depression following myocardial infarction--an overseen complication with prognostic importance. *Dan Med J.* 2013 Aug;60(8):B4689.
- 32 Conférence de consensus « La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge », 19 et 20 octobre 2000
- 33 OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.
- 34 Observatoire National du suicide. [Consulté le 01/04/2019]. Disponible à partir de URL : http://www.drees.sante.gouv.fr/l-observatoire-national-du-suicide-ons,11209.html#creation_de_l_observatoire_national_du_suicide
- 35 OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2014). Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial.
- 36 Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. *Am J Psychiatry.* 2003 Apr;160(4):765–72.
- 37 Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2004;4:37.
- 38 Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. London: Committee on Safety of Medicines, 2004. [Consulté le 25/08/2014]. Disponible à partir de URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054061.pdf
- 39 EMA. European Agency Finalises Review of Antidepressants in Children and Adolescents. London: EMA, 2005. [Consulté le 25/08/2014]. Disponible à partir de URL : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000882.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 40 Research C for DE and. Public Health Advisories (Drugs) - Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications. [Consulté le 25/08/2014]. Disponible à partir de URL : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm161679.htm>
- 41 Gibbons PD, Robert, Hur PD, Kwan, Bhaumik PD, Dulal, Mann MD J. The Relationship Between Antidepressant Prescription Rates and Rate of Early Adolescent Suicide. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2016 Jan 13];163(11):1898–904.
- 42 Barak Y, Aizenberg D. Association between antidepressant prescribing and suicide in Israel. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 Sep;21(5):281–4.
- 43 Henriksson S, Isacson G. Increased antidepressant use and fewer suicides in Jämtland county,

Sweden, after a primary care educational programme on the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Sep;114(3):159–67.

44 Bramness JG, Walby FA, Tverdal A. The sales of antidepressants and suicide rates in Norway and its counties 1980-2004. *J Affect Disord*. 2007 Sep;102(1-3):1–9.

45 Korkeila J, Salminen JK, Hiekkanen H, Salokangas RKR. Use of antidepressants and suicide rate in Finland: an ecological study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Apr;68(4):505–11.

46 Nakagawa A, Grunebaum MF, Ellis SP, Oquendo MA, Kashima H, Gibbons RD, et al. Association of suicide and antidepressant prescription rates in Japan, 1999-2003. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun;68(6):908–16.

47 Kalmar S, Szanto K, Rihmer Z, Mazumdar S, Harrison K, Mann JJ. Antidepressant prescription and suicide rates: effect of age and gender. *Suicide Life Threat Behav*. 2008 Aug;38(4):363–74.

48 Guaiana G. Antidepressant prescribing and suicides in emilia-romagna region (Italy) from 1999 to 2008: an ecological study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2011;7:120–2.

49 Gusmão R, Quintão S, McDaid D, Arensman E, Van Audenhove C, Coffey C, et al. Antidepressant Utilization and Suicide in Europe: An Ecological Multi-National Study. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66455.

50 Bešković L, Juričič NK, Svab V. Suicide index reduction in Slovenia: the impact of primary care provision. *Ment Health Fam Med*. 2011 Mar;8(1):51–5.

51 Isacson & Rich 2011

52 Organisation for Economic Cooperation and Development 2012

53 Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2007 Sep;164(9):1356–63.

54 Jureidini J. The black box warning: decreased prescriptions and increased youth suicide? *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12):1907; author reply 1908–1910.

55 Olfson M, Shaffer D. SSRI prescriptions and the rate of suicide. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12):1907–1908; author reply 1908–1910.

BIBLIOGRAPHIE Partie 2

BIBLIOGRAPHIE Article 1

- (1) État des lieux du suicide en France, 4 juillet 2013. Direction générale de la santé (DGS), Sous-direction « Santé des populations et prévention des maladies chroniques »
- (2) M-A, Vinet & Jeanic A, Le & Lefèvre, Thomas & C, Quelen & K, Chevreul. (2013). Le fardeau économique du suicide et des tentatives de suicide en France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 62. 10.1016/j.respe.2013.12.085.
- (3) Centers for Disease Control and Prevention, CDC web.
<http://www.cdc.gov/violenceprevention/suicide/definitions.html> site (accessed 21 October 2018).
- (4) WHO | Public health action for the prevention of suicide [Internet]. WHO (accessed 21 October 2018).
Available from: http://www.who.int/mental_health/publications/prevention_suicide_2012/en/
- (5) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Annex I (Rev 3) EMA/876333/2011 Rev. 3
- (6) ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed 21 October 2018).
- (7) Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985 Mar–Apr;40(2):111–8.
- (8) CépiDc-Inserm, CépiDc-Inserm, <http://www.cepide.inserm.fr/site4/index.php?p=accueil> ;
- (9) Egberts ACG, Meyboom RHB, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf*. 2002;25(6):453–8.
- (10) Hou Y, Ye X, Wu G, Cheng G, Du X, He J. A comparison of disproportionality analysis methods in national adverse drug reaction databases of China. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jul;13(7):853–7.
- (11) Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002 Jan–Feb;11(1):3–10.
- (12) Montastruc G, Favrelière S, Sommet A, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Pérault-Pochat M-C, et al. Drugs and dilated cardiomyopathies: A case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Mar;69(3):287–94.

- (13) Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazanet C, Pérault-Pochat M-C. Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;72(6):898–904.
- (14) Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, et al. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Nov;44(5):513–8.
- (15) Perez-Lloret S, Rey MV, Bondon-Guitton E, Rascol O, Montastruc AJ-L, French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Drugs associated with restless legs syndrome: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Dec;32(6):824–7.
- (16) Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.
- (17) Biriell C, Edwards IR. Reasons for reporting adverse drug reactions--some thoughts based on an international review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997 Jan;6(1):21–6.
- (18) Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;72(6):905–8.
- (19) Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract*. 2005 Feb 1;55(511):134–8.
- (20) Prevost N, English JC. Isotretinoin: update on controversial issues. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013 Oct;26(5):290–3.
- (21) Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*. 2014 Jul 1;161(1):1–10.
- (22) Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*. 2000;31:1207–1211.
- (23) Crone C, Gabriel GM. Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risks, screening, diagnosis, treatment, and interferon-based therapy complications. *J Psychiatr Pract*. 2003;9:93–110.

- (24) Thomas et al.: Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2014 Sep 30;15:54.
- (25) Bygdell M, Brunlöf G, Wallerstedt SM, Kindblom JM: Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug, memory disorders, hyp Saf* 2012, 21:79–86.

BIBLIOGRAPHIE Article 2

- (1) Research C for DE and. Public Health Advisories (Drugs) - Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications [FDA Web site]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm161679.htm>. Accessed August 25, 2018.
- (2) EMA. European Medicines Agency Finalises Review of Antidepressants in Children and Adolescents [EMA Web site] 2005. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000882.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed August 25, 2018.
- (3) Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. London: Committee on Safety of Medicines [EMA Web site]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054061.pdf Accessed August 25, 2018.
- (4) Hernandez JF, Mantel-Teeuwisse AK, van Thiel GJMW, Belitser SV, Raaijmakers JAM, Pieters T. Publication trends in newspapers and scientific journals for SSRIs and suicidality: a systematic longitudinal study. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000290.
- (5) Centers for Disease Control and Prevention, [CDC web site]. Available at: <http://www.cdc.gov/violenceprevention/suicide/definitions.html> site. Accessed August 25, 2018.

- (6) WHO | Public health action for the prevention of suicide [WHO Web site]. Available at: http://www.who.int/mental_health/publications/prevention_suicide_2012/en/. Accessed August 25, 2018.
- (7) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Annex I (Rev 3) EMA/876333/2011 Rev.3
- (8) WHOCC ATC/DDD Index 2018 [database online]. Updated December 20, 2017.
- (9) Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Therapie*. 1985 Mar–Apr;40(2):111–8
- (10) Inserm, CépiDc (Epidemiology center on medical causes of death) [database online]. Available at: <https://www.cepide.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/la-base-des-causes-medicales-de-deces>, Accessed October 25, 2018.
- (11) Hou Y, Ye X, Wu G, Cheng G, Du X, He J. A comparison of disproportionality analysis methods in national adverse drug reaction databases of China. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jul;13(7):853–7.
- (12) Egberts ACG, Meyboom RHB, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf*. 2002;25(6):453–8.
- (13) Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002 Jan–Feb;11(1):3–10.
- (14) Montastruc G, Favrelière S, Sommet A, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Pérault-Pochat M-C, et al. Drugs and dilated cardiomyopathies: A case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Mar;69(3):287–94.
- (15) Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazenet C, Pérault-Pochat M-C. Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;72(6):898–904.
- (16) Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, et al. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Nov;44(5):513–8.
- (17) Perez-Lloret S, Rey MV, Bondon-Guitton E, Rascol O, Montastruc AJ-L, French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Drugs associated with restless legs syndrome: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Dec;32(6):824–7.

- (18) Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
- (19) Biriell C, Edwards IR. Reasons for reporting adverse drug reactions--some thoughts based on an international review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997 Jan;6(1):21–6.
- (20) Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Dec;72(6):905–8.
- (21) Thomas et al.: Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2014 15:54.
- (22) Bygdell M, Brunlöf G, Wallerstedt SM, Kindblom JM: Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug, memory disorders, hyp Saf* 2012, 21:79–86.
- (23) Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ.* 2015 Feb 18;350:h517.

Suicide et antidépresseurs
Etude cas/non-cas sur la base française de Pharmacovigilance

AUTEUR : Jean-Pierre MIET

RESUMÉ :

Cette étude cas/non-cas réalisée à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a pour objectif d'identifier les médicaments suspectés dans les effets indésirables de suicide, et de caractériser une potentielle association à l'aide du Reporting Odds Ratio (ROR).

Les suicides induits par les médicaments sont des événements indésirables rares, seulement 205 cas enregistrés dans la BNPV (>0,05 %) au 14 mars 2014. Les médicaments du système nerveux tels que les antidépresseurs, les anxiolytiques, les antipsychotiques, ou les hypnotiques représentaient les deux tiers des médicaments suspectés. Trente-quatre molécules ont été suspectées dans trois cas de suicides ou plus, et une association positive a été retrouvée pour 33 molécules (ROR >1). Les antidépresseurs étaient la classe pharmacologique la plus représentée, et les trois antidépresseurs les plus récemment commercialisés en France (agomélatine, duloxétine escitalopram) présentaient les ROR les plus élevés. Il convient de rester prudent sur les associations positives retrouvées entre les médicaments du système nerveux, notamment les antidépresseurs, et la survenue de suicide. Les biais inhérents à l'analyse des bases de pharmacovigilance notamment les biais de notifications, et l'existence de biais protopathique ne permettent pas de conclure sur une relation causale. Ces résultats confirment la nécessité d'un suivi particulier lors de l'instauration d'un traitement chez les patients présentant un risque suicidaire accru, mais également l'importance de la pharmacovigilance afin d'identifier les effets indésirables graves rares et de mieux cerner le profil de sécurité de ces produits.

MOTS-CLÉS : pharmacovigilance, effet indésirable, suicide, antidépresseur, pharmaco-épidémiologie.