

Benzodiazépines, antidépresseurs et risque suicidaire

Marie Tournier

Université de Bordeaux

Inserm U1219, *Bordeaux Population Health Research Centre*

Centre hospitalier Ch Perrens

Liens d'intérêt

Aucun

Médicaments psychotropes & conduites suicidaires

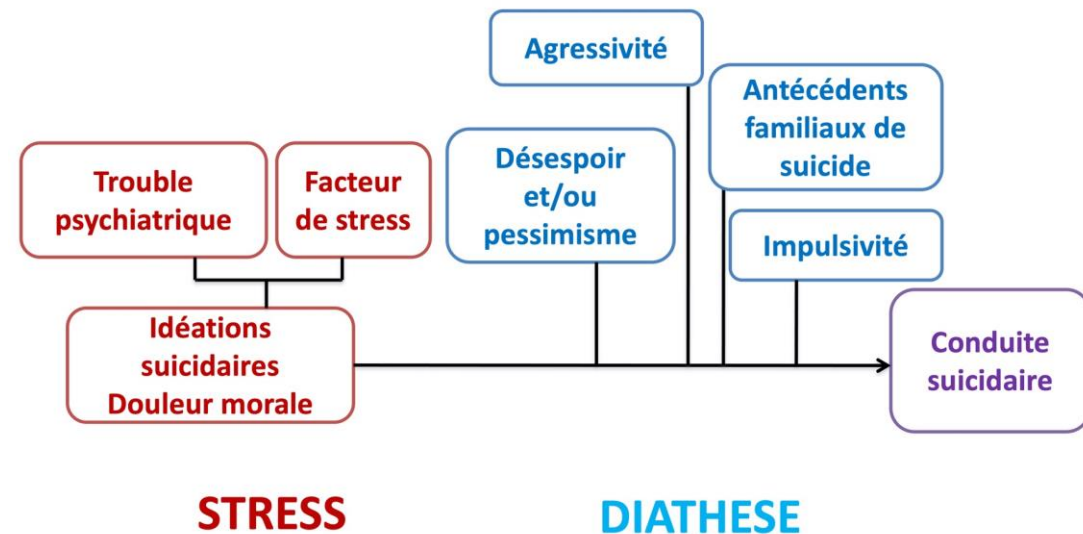
Les troubles psychiatriques:
condition nécessaire à la survenue
de conduites suicidaires

Absence de démonstration de
l'effet « anti-suicide » des
traitements des troubles
psychiatriques

Warning box

Processus complexe

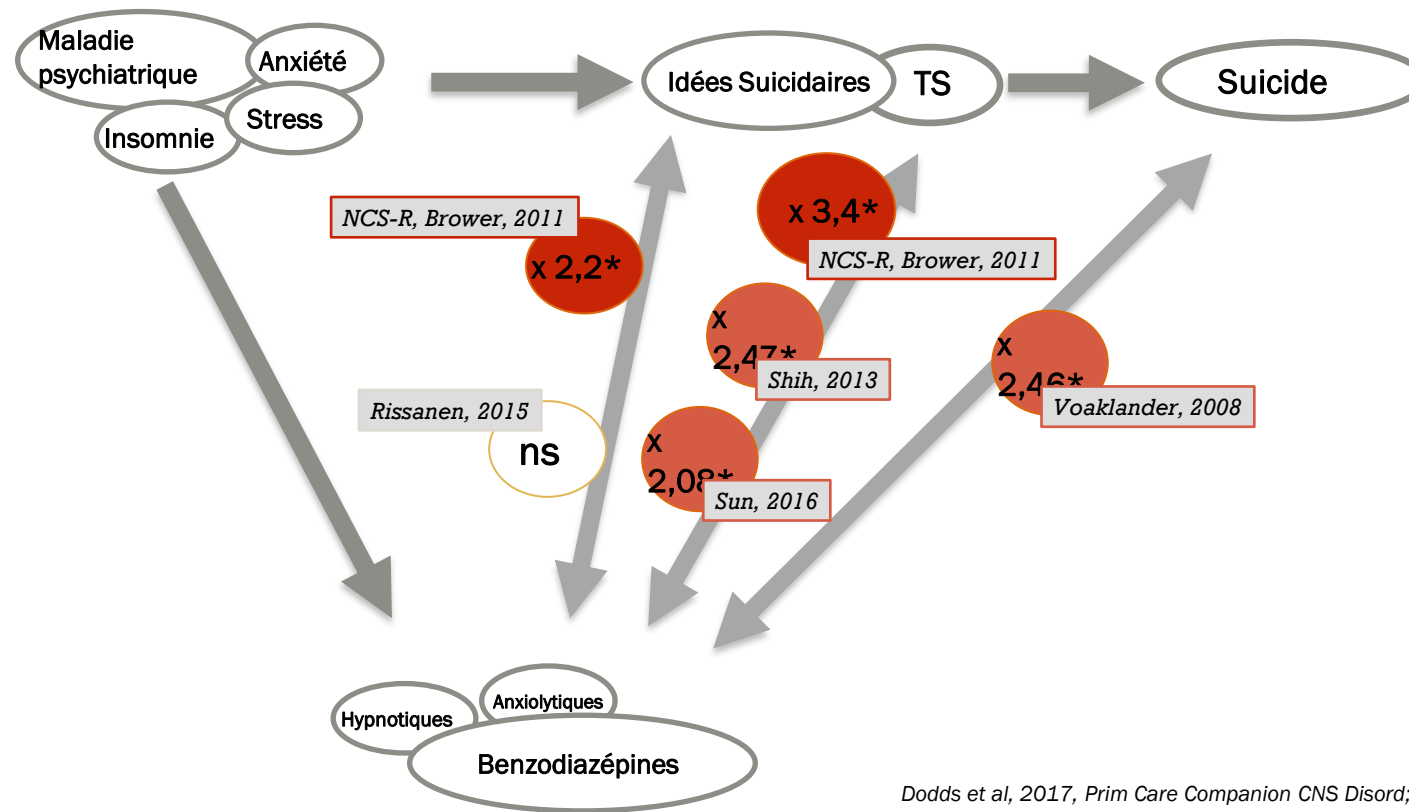
Modèle stress - diathèse



Mann et al. JAMA 2005; Abreu et al. Rev Bras Psiquiatr 2009

Benzodiazépines et conduites suicidaires

Les benzodiazépines



Dodds et al, 2017, Prim Care Companion CNS Disord;
McCall et al, 2017, Am J Psychiatry

* : significatif

Les benzodiazépines

Biais de confusion par indication

- Études de cohorte avec prise en compte des troubles psychiatriques, du sommeil, des autres psychotropes, des antécédents de TS (*Lecat et al., 2020 ; Shih et al., 2013 ; Tiihonen et al., 2012 et 2016*)
- Études cas-témoins (*Shih et al., 2013; Cato et al., 2019*)
- Comparaison avec l'exposition aux antidépresseurs (*Tiihonen et al., 2012*)

Relation dose-effet (*Shih et al., 2013 ; Tiihonen et al., 2016*)

Les benzodiazépines

Mécanismes hypothétiques

Lien causal potentiel

- Direct
 - Désinhibition comportementale
 - Perturbations cognitives entravant le jugement
 - Comportement dissociatif
 - Parasomnie
- Indirect
 - Dépression
 - Rebond d'insomnie ou d'anxiété

Cinétique

- A court terme (dissociation, désinhibition)
- A long terme (effets cognitifs, dépression) (*Choh et al 2020; Boggs et al 2020*)

Risque de TS et suicide associé aux BZD

Etude cas-croisés

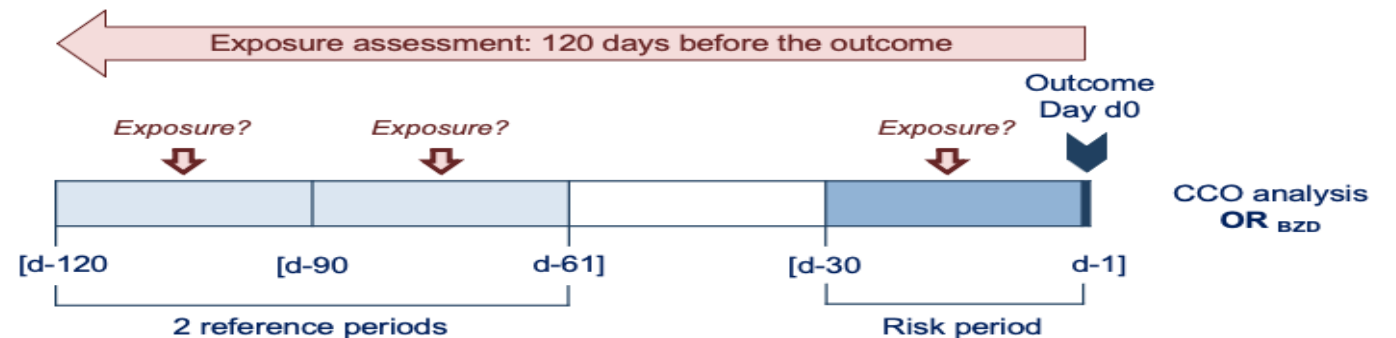
Objectif principal

Mesure de l'association entre exposition récente aux BZD et conduites suicidaires, chez des sujets avec ou sans antécédent récent de troubles psychiatriques

Méthode

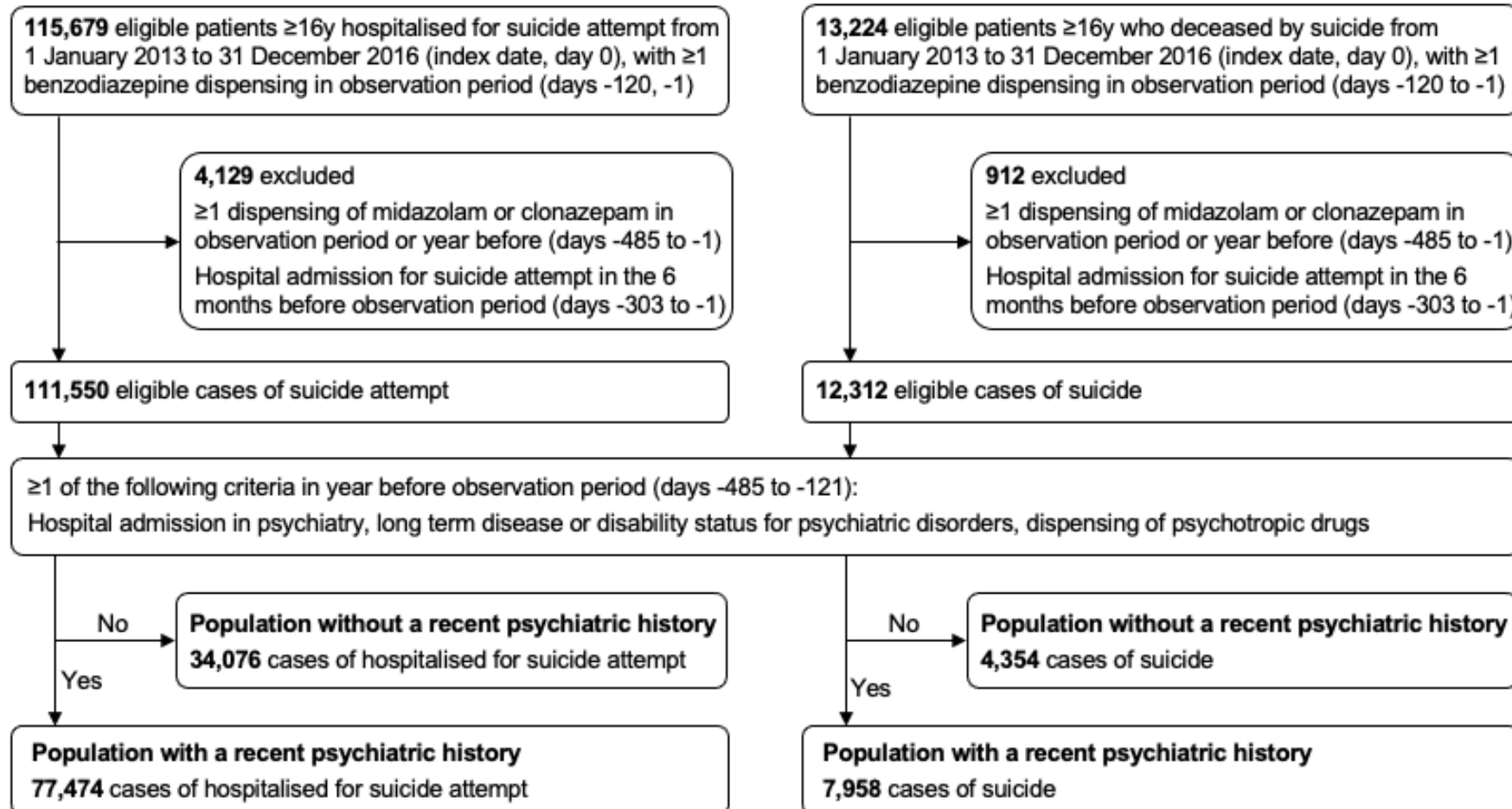
- Source des données: Système national des données de santé (SNDS)
- Schéma: Case-crossover (CCO). Comparaison intra-individuelle de l'exposition aux BZD, immédiatement avant l'événement (période à risque) et durant 2 périodes de référence appariées où la responsabilité des BZD est peu probable

Etude conduite par DRUGS-SAFER[®]
Financement ANSM



Risque de TS et suicide associé aux BZD

Etude cas-croisés



Risque de TS et suicide associé aux BZD

Etude cas-croisés

	Avec antécédents récents de troubles psychiatriques		Sans antécédent récent de troubles psychiatriques	
	TS N=77 474	Suicide N=7 958	TS N=34 076	Suicide N=4 354
Exposition aux BZD				
Exposition dans la période à risque J [-30, -1]	60 723	6 069	24 080	3 048
Exposition dans au moins une période de référence	65 027	6 736	18 027	2 674
OR brut (IC 95 %)	1,83 (1,79-1,87)	1,52 (1,42-1,62)	3,96 (3,85-4,07)	2,93 (2,71-3,17)
OR ajusté (IC 95 %)				
BZD	1,74 (1,69-1,78)	1,45 (1,34-1,57)	2,77 (2,69-2,86)	1,80 (1,65-1,97)
Antidépresseurs*	1,02 (0,99-1,05)	1,12 (1,03-1,22)	3,82 (3,61-4,04)	6,52 (5,55-7,65)
Antipsychotiques*	1,16 (1,12-1,20)	0,83 (0,75-0,93)	3,13 (2,76-3,55)	3,48 (2,47-4,91)
Thymorégulateurs*	1,06 (1,00-1,11)	1,34 (1,13-1,59)	3,64 (2,67-4,95)	-
Anxiolytiques et hypnotiques non-BZD*	1,13 (1,09-1,18)	1,28 (1,13-1,45)	1,23 (1,13-1,34)	1,52 (1,19-1,94)

Risque de TS et suicide associé aux BZD

Etude cas-croisés

Risque de conduites suicidaires associé à un traitement récent par BZD

- Plus important chez les sujets **sans** antécédent récent de troubles psychiatriques
- Association positive indépendamment de l'exposition récente à d'autres psychotropes

En conclusion, toute initiation de traitement par BZD nécessite

- Un dépistage soigneux du risque suicidaire avant l'initiation du traitement
- Un suivi approprié à court terme et durant toute la durée du traitement

Antidépresseurs et conduites suicidaires

Aspects historiques

Premier signal: Essai de la paroxétine dans la dépression chez les adolescents

Alertes sur les AD fondées sur des méta-analyses d'essais cliniques (FDA)

- Octobre 2003: Données préliminaires, revue de 20 essais cliniques comparant des AD à un placebo
 - 4100 patients
 - 6 AD (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, néfazodone, paroxétine)
- Mars 2004: inclusion warning box
- Septembre 2004: extension à tous les antidépresseurs
- Décembre 2006: extension aux adultes de moins de 25 ans

Méta-analyses d'essais cliniques

	Conduites suicidaires	Conduites & idées suicidaires
<25	2,3 (1,04-5,09)	1,6 (0,97-2,71)
25-64	0,87 (0,58-1,29)	0,79 (0,64-0,98)
≥65	0,06 (0,01-0,58)	0,37 (0,18-0,76)

Stone et al, BMJ, 2009

Nombreuses limites

- Sélection de la population (âge, comorbidité, risque suicidaire, intensité)
- Durée
- IDS et TS non considérées comme des EI
- Design non adapté

Les antidépresseurs

Les études écologiques

Suède 1980-2004

- Ventes d'AD non TCA, consommation alcool et chômage
- Ventes d'AD non TCA négativement associées au suicide: OR 0.57
- Lien significatif et fort en cas de niveaux de vente bas, mais inexistant pour de hauts niveaux de vente

Facteurs de confusion

- Absence d'information à l'échelon individuel
- Pas d'inférence de causalité

↑ prescription d'AD non associée à ↑ suicide

- Risques masqués par bénéfices chez l'adulte ?
- Les AD pourraient avoir précipité un suicide chez des sujets vulnérables : qui est vulnérable ? nombre ?
- Risques à court terme et bénéfices à long terme ?

Bramness et al, 2014

Les antidépresseurs

Les autopsies psychologiques

Suède, 1992-2000

- 15 000 victimes de suicide et 26 000 témoins morts de causes accidentelles ou naturelles
- Risque de suicide diminué chez les sujets déprimés traités par AD à dose efficace et observants / sujets déprimés non traités ou traités à une posologie insuffisante

Isacsson et al, 1996 & 2005

Etudes observationnelles sur bases de données

Avantages

Large population

Population effectivement traitée

Conditions réelles

Limites

Population non randomisée

Biais de confusion par indication

Biais de prescription

Adhésion au traitement

Absence de données cliniques selon source des données

Etudes observationnelles

Périodes à risque de TS

Source des données: Base de données médico-administratives

Objectif: Evolution du risque de TS au cours du traitement antidépresseur

5 107 épisodes de traitement chez <18 ans

1992-2003

3 suicides, 17 TS graves

Résultats

- Risque de TS max dans le mois précédant le traitement
- Diminution brutale au cours du 1^{er} mois de traitement puis diminution lente

Simon et al, 2006

Base de données médicales

Périodes de traitement à risque de TS

2,4 millions de patients déprimés

- 10 456 patients avec TS
- 41 815 patients témoins

5-89 ans

Suivis pendant 12 mois

Risque de TS

- Arrêt du traitement antidépresseur: OR = 1.61
- Initiation d'un antidépresseur: OR = 3.42
- Augmentation de posologie: OR = 2.62
- Diminution de posologie: OR = 2.19

Valuck et al, 2009

Etudes observationnelles

Population homogène = hospitalisation

Base de données administrative Medicaid, 50 états américains

Inclusion: Patients hospitalisés pour dépression

Cas et témoins appariés

- âge, sexe, ethnie, addiction aux substances, état de résidence, TS, nombre de jours depuis la sortie, traitement récent par AP, anxiolytique, hypnotique, thymorégulateur, psychostimulant

Adultes (19-64 ans)

- Pas d'asso entre AD et TS (OR 1.1; 0.9-1.4)
- Pas d'asso entre AD et suicide (OR 0.9; 0.5-1.6)

Enfants (6-18 ans)

- AD et TS significativement associés (OR 1.5; 1.1-2.1)
- AD et suicide très fortement associés (OR 15.6; 1.7-infini)

Olfson et al, 2006

Etudes observationnelles

Population homogène = indication de traitement

Registres danois des prescriptions et des suicides

Inclusion: Patients hospitalisés en psychiatrie pour dépression

Exposition: Comparaison des patients qui interrompent leur traitement antidépresseur et ceux qui le conservent

Résultats

- Ceux qui poursuivent leur traitement antidépresseur présentent un taux de suicide diminué par rapport à ceux qui ne reçoivent qu'une délivrance (rate ratio: 0.31, 95%CI: 0.26-0.36)
- Le risque de suicide diminue avec le nombre de prescriptions

Sondergard et al, 2007

Etudes observationnelles

Absence de groupe non traité

& Ajustement sur les facteurs de risque

Population générale américaine (PharMetrics Claims database)

Comparaison du risque d'auto-agression sous ISRS et IRSNa

Inclusion

- Initiant un ISRS ou IRSNa entre 1998 et 2010
 - Exclusion dépression récurrente ou résistante
 - *Depletion of susceptibles effect*
- N=102 647 entre 10 & 24 ans
- N=338 021 entre 25 et 64 ans

Appariement sur un score de propension / réception l'une ou l'autre classe d'antidépresseurs

Risque d'actes auto-agressifs similaire

Miller et al, 2014

Etudes observationnelles

Case crossover

Lien entre bases de données québécoises de prescription et de suicide

128 229 patients ≥ 65 ans

Case cross over

- Patient propre témoin
- Comparaison du taux de suicide dans les périodes avec et sans AD
- Ajustement sur tous les facteurs de risque non dépendants du temps

Ajustement sur dose, âge, sexe, autres psychotropes, suivi psychiatrique

SSRI / pas de traitement: HR 0,6 (IC95% 0,4-1,1)

Rahme et al, 2008

Etudes observationnelles

Contrôle des facteurs dépendants du temps

221 028 enfants (5-17), 2004-2009, suivi = 180 jours

Nouvel EDC, traité ou non

Analyses univariées: Augmentation des conduites suicidaires durant les périodes d'exposition aux AD

Modèle structurel marginal

- Prise en compte de 2 modèles dynamiques
 - Processus de sélection du traitement
 - Effet du traitement sur l'événement
- Contrôle des facteurs de confusion dépendants du temps et influencés par les traitements antérieurs
- La majeure partie de l'association est liée à la sélection du traitement dans laquelle entrent les caractéristiques dynamiques du patient et les traitements antérieurs qui influencent à la fois la probabilité de recevoir un traitement futur et de faire une TS

Gibbons et al, 2014

Les antidépresseurs

Les études observationnelles

Peu d'arguments en faveur d'un rôle causal

Population à risque

- Enfants, adolescents, jeunes adultes ?
 - Trouble bipolaire non identifié
 - Inefficacité de l'antidépresseur

Périodes à risque

- Initiation du traitement ?
- Augmentation posologie ?

Mode d'utilisation à risque

- Association d'antidépresseurs ?
 - Sévérité de la maladie
 - Délai d'action ou inefficacité de l'antidépresseur

Clinical, demographic, and genetic risk factors of treatment-attributed suicidality in >10,000 Australian adults taking antidepressants

Adrian I. Campos^{1,2,3} | Enda M. Byrne^{3,4} | Frank Iorfino⁵ | Chiara Fabbri^{6,7} |
Ian B. Hickie⁵ | Cathryn M. Lewis⁶ | Naomi R. Wray^{3,8} | Sarah E. Medland¹ |
Miguel E. Rentería^{1,2} | Nicholas G. Martin¹

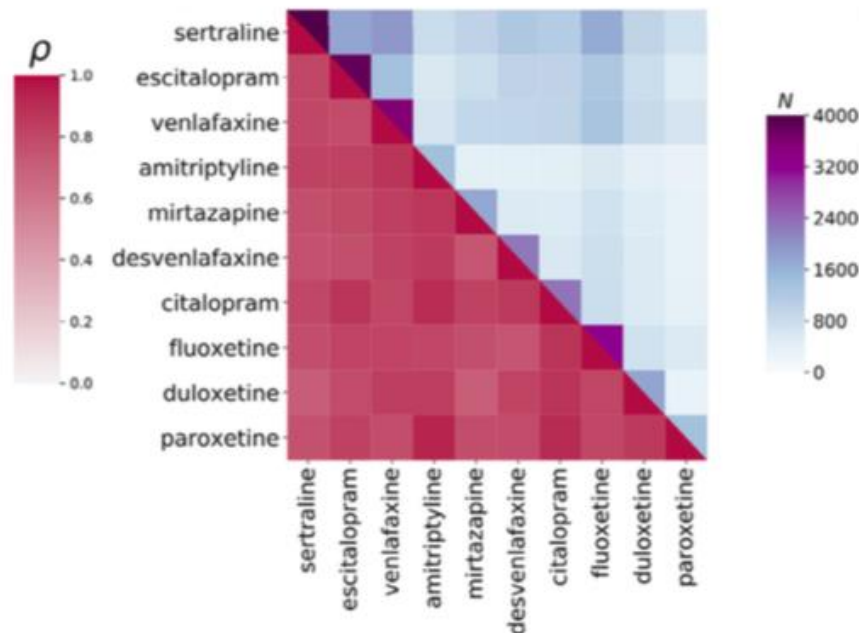
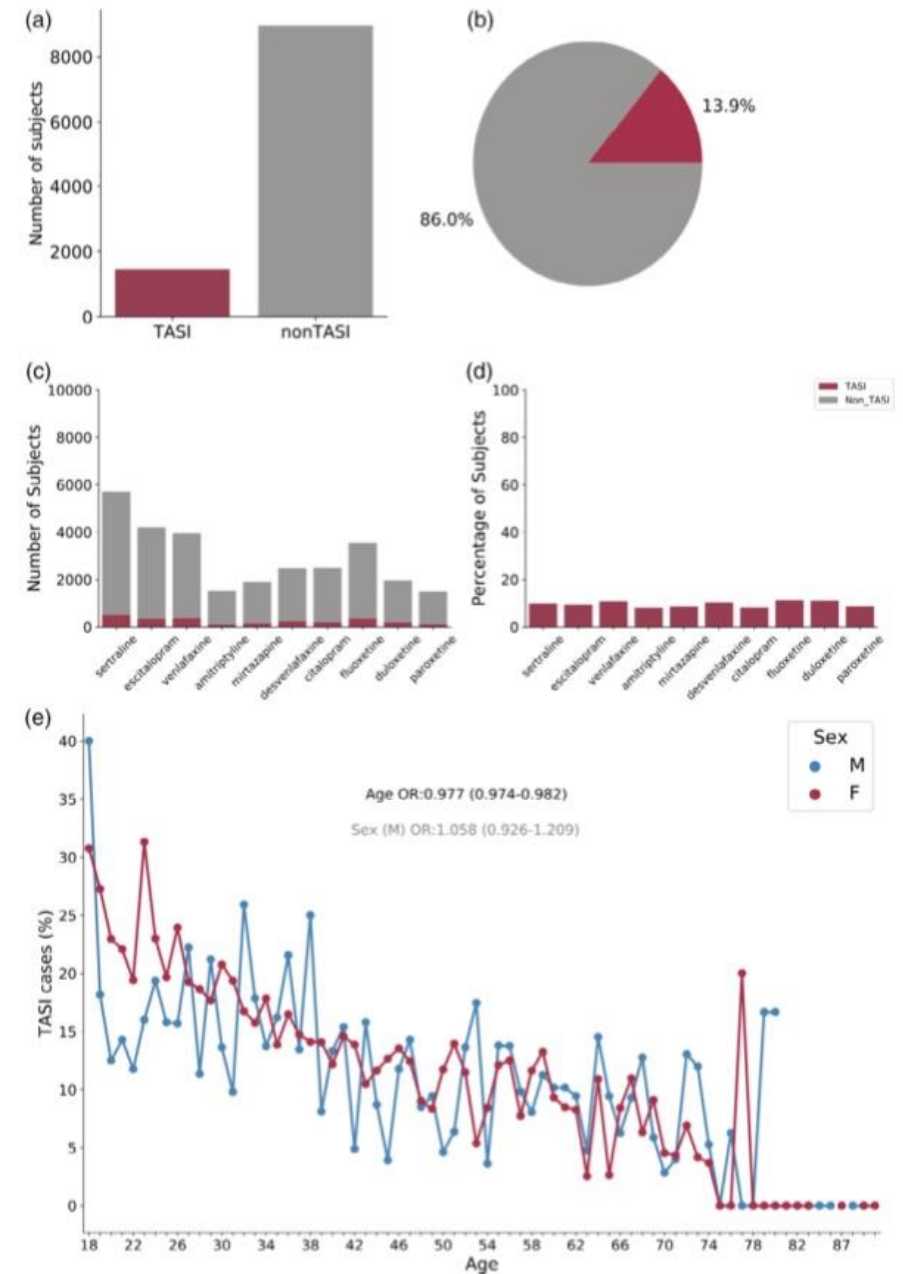


FIGURE 2 TASI correlations suggest a common underlying mechanism for all tested antidepressants. Within-subject antidepressant TASI correlations for subjects who have taken pairs of antidepressants are depicted as a heat map. Higher pairwise correlations indicate a higher TASI case overlap, suggesting a common underlying mechanism (lower diagonal). The number of participants reporting intake of two antidepressants is depicted on the upper diagonal (minimum $N = 274$)



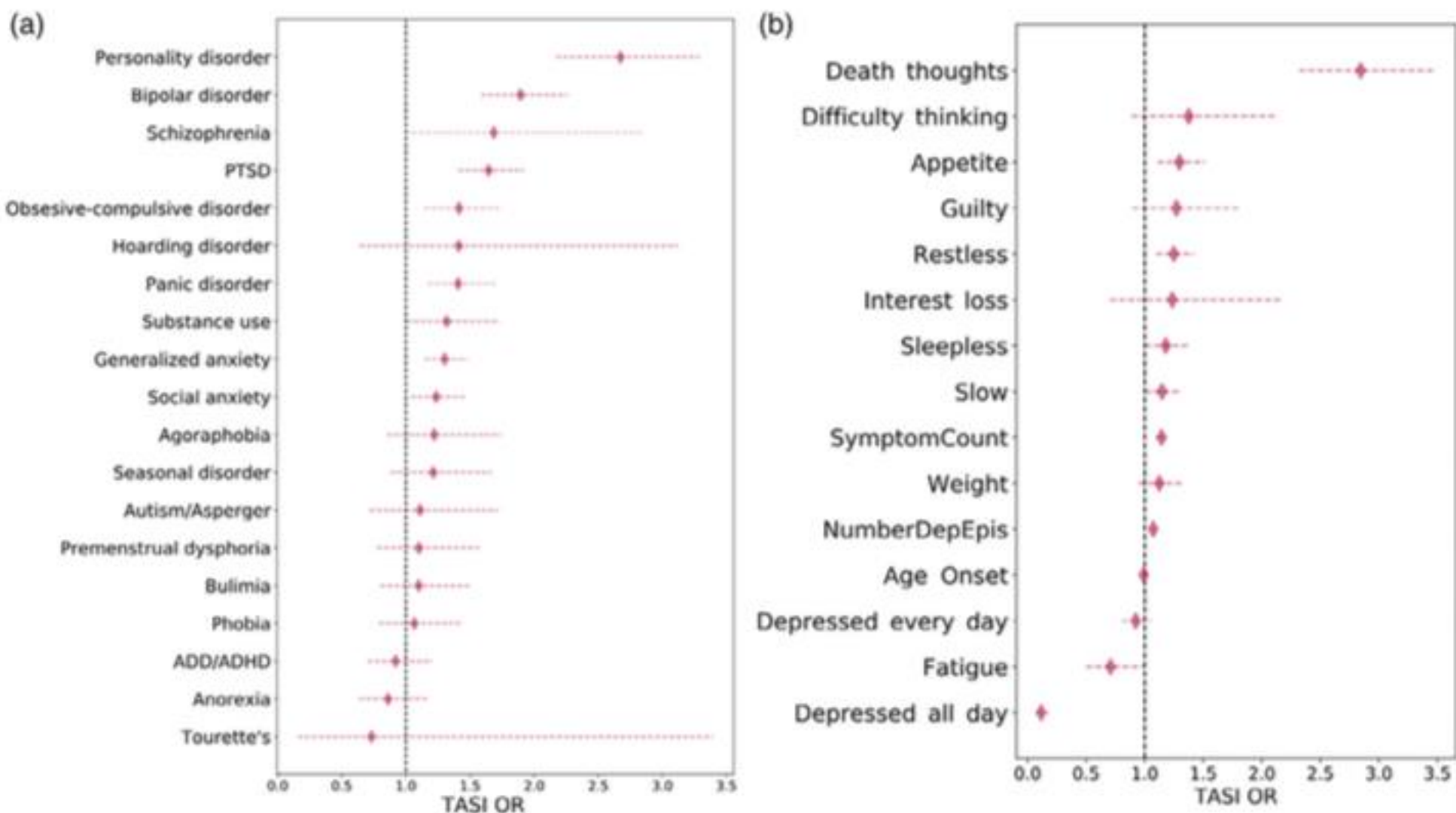


FIGURE 3 Comorbidities such as bipolar and personality disorder and thoughts of death during depressive episodes are associated with TASI. Forest plots depict the TASI odds ratio for (a) comorbid disorders and (b) depressive symptoms during past depressive episodes. Diamonds represent mean estimates while horizontal lines show 95% CI. ORs were estimated from a multivariate logistic regression accounting for all relevant covariates (see methods)

Résultats

Clinical, demographic, and genetic risk factors of treatment-attributed suicidality in >10,000 Australian adults taking antidepressants

Adrian I. Campos^{1,2,3} | Enda M. Byrne^{3,4} | Frank Iorfino⁵ | Chiara Fabbri^{6,7} |
Ian B. Hickie⁵ | Cathryn M. Lewis⁶ | Naomi R. Wray^{3,8} | Sarah E. Medland¹ |
Miguel E. Rentería^{1,2} | Nicholas G. Martin¹

Facteurs de risque non nécessairement liés au type de traitement antidépresseur

- Age jeune
- Troubles bipolaires, TSPT
- Modifications de l'appétit

Absence d'association génétique robuste: trait polygénique complexe ?



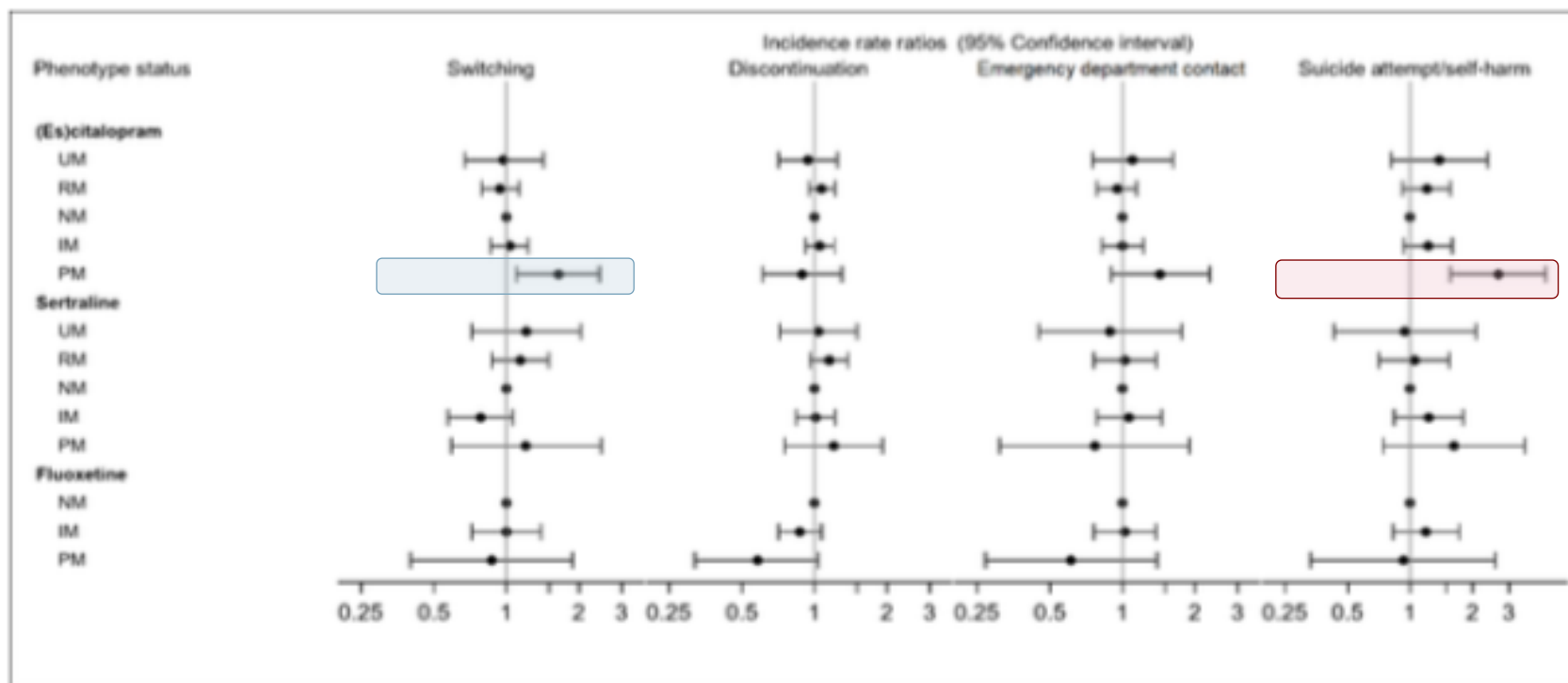
Article

Clinical Impact of Functional CYP2C19 and CYP2D6 Gene Variants on Treatment with Antidepressants in Young People with Depression: A Danish Cohort Study

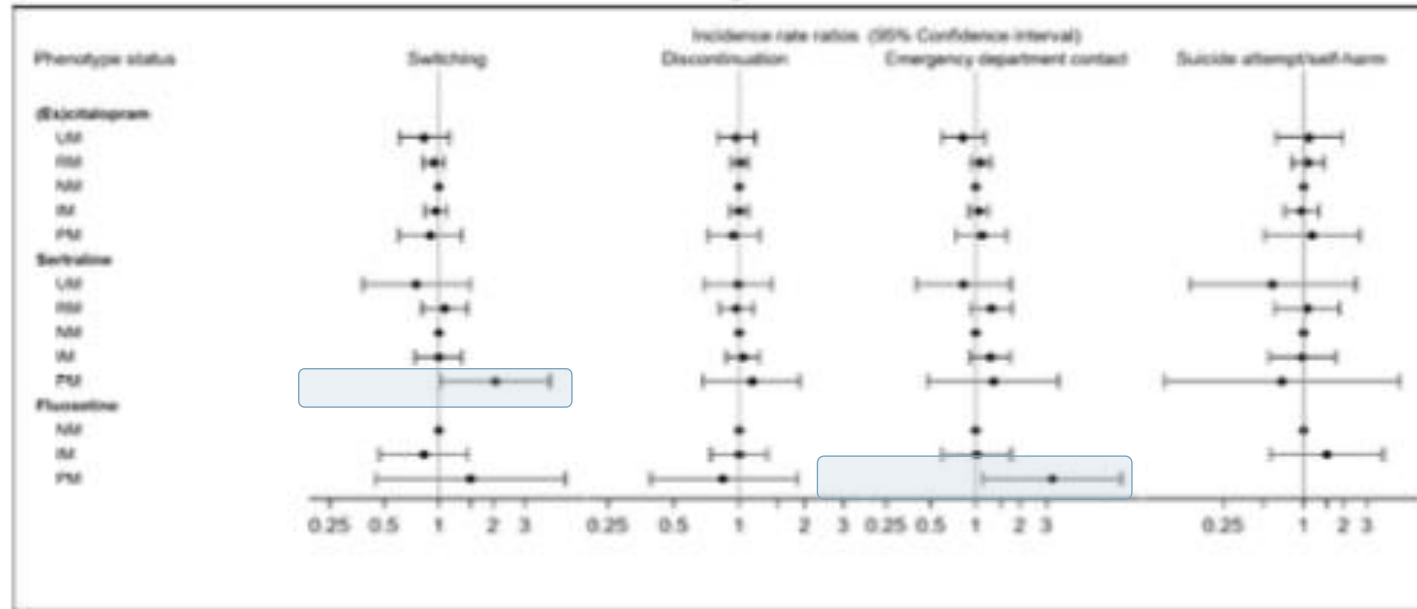
Liv S. Thiele ^{1,†}, Kazi Ishtiaq-Ahmed ^{1,2,†}, Janne P. Thstrup ^{1,2,3}, Esben Agerbo ^{4,5}, Carin A. T. C. Lunenburg ^{1,2}, Daniel J. Müller ^{6,7} and Christiane Gasse ^{1,2,8,*}

Figure 1. Adjusted incidence rate ratios (IRR) and 95% confidence intervals of the associations between the CYP2C19 and CYP2D6 phenotypes and clinical outcomes in people with a hospital depression diagnosis between 1 January 1996 and 31 December 2012 and a first-time prescription for (es)citalopram, sertraline, or fluoxetine between 1 January 1996 and 31 December 2016, stratified by age groups (≤ 18 , 19–25, 26+ years). Abbreviations: UM: ultra-rapid metabolizer, RM: rapid metabolizer, NM: normal metabolizer, IM: intermediate metabolizer, PM: poor metabolizer. NM was the reference group. IRR were adjusted for: age, gender, region of index prescription, socio-economic status (SES), number of previous psychiatric diagnosis, CYP2C19/CYP2D6 inhibitor and inducer use within the last three months of index date, and calendar year of index prescription. For emergency department contact, we further adjusted for any hospital contacts within the previous year of index date. For the outcome of suicide attempt/self-harm, we also adjusted for previous suicide attempt/self-harm and for antiepileptic drug use within the last three months of index date.

(a) Children and adolescents



(b) Young adults



(c) Adults

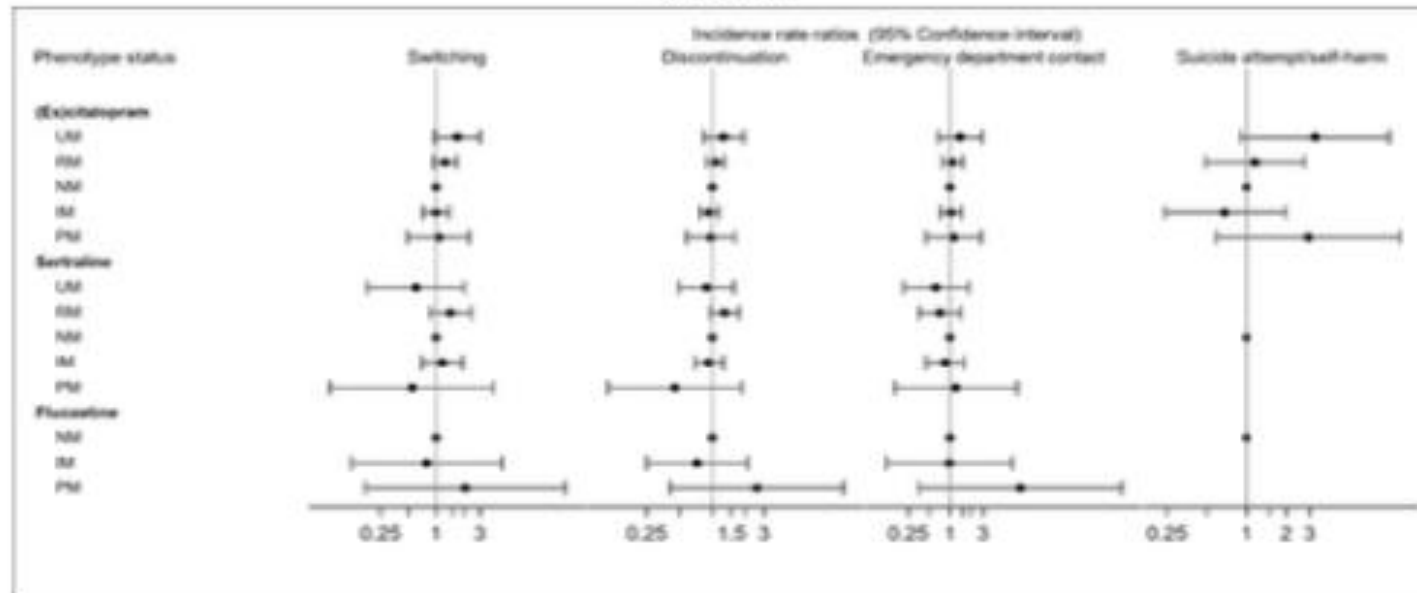


Table 3. Measures of population impact of pharmacogenetic testing.

	Age Group	Children and Adolescents	Children and Adolescents	Young Adults	Young Adults
	Drug	(Es)citalopram	(Es)citalopram	Sertraline	Fluoxetine
	Phenotype	CYP2C19 PM	CYP2C19 PM	CYP2C19 PM	CYP2D6 PM
	Risk geno-/phenotype freq.	2.18%	2.18%	2.00%	4.30%
	Outcome	Switching	Suicide Attempt/Self-Harm	Switching	ER Contact
	IRR *	1.64	2.67	2.06	3.28
	RR	1.46	2.15	1.57	**
	RD	0.09	0.1	0.11	**
Population impact of PGx	PAF	1.00%	2.4%	1.12%	**
	NNT	11	11	10	**
	NNG	503	464	460	**

Abbreviations: PM: poor metabolizer, IRR: incidence rate ratio, RR: relative risk, RD: risk difference, PAF: population attributable fraction, NNT: number needed to treat, NNG: number needed to genotype. * Adjusted for: age, gender, region of index prescription, socio-economic status (SES), number of previous psychiatric diagnosis, CYP2C19/CYP2D6 inhibitor and inducer use within the last three months of index date, and calendar year of index prescription. For emergency room contact, we further adjusted for any hospital contacts within the previous year of index date. For the outcome of suicide attempt/self-harm, we also adjusted for previous suicide attempt/self-harm and for antiepileptic drug use within the last three months of index date. ** Numbers cannot be calculated because there were <5 cases for at least one of the needed numbers. See Supplementary Table S8 for the underlying numbers for the calculation.

Antidepressant-Induced Activation in Children and Adolescents: Risk, Recognition and Management

Marissa J. Luft, BS,

Syndrome d'activation

- Hyperactivité
- Désinhibition
- Impulsivité
- Agitation
- Insomnie
- Irritabilité

Facteur de risque de

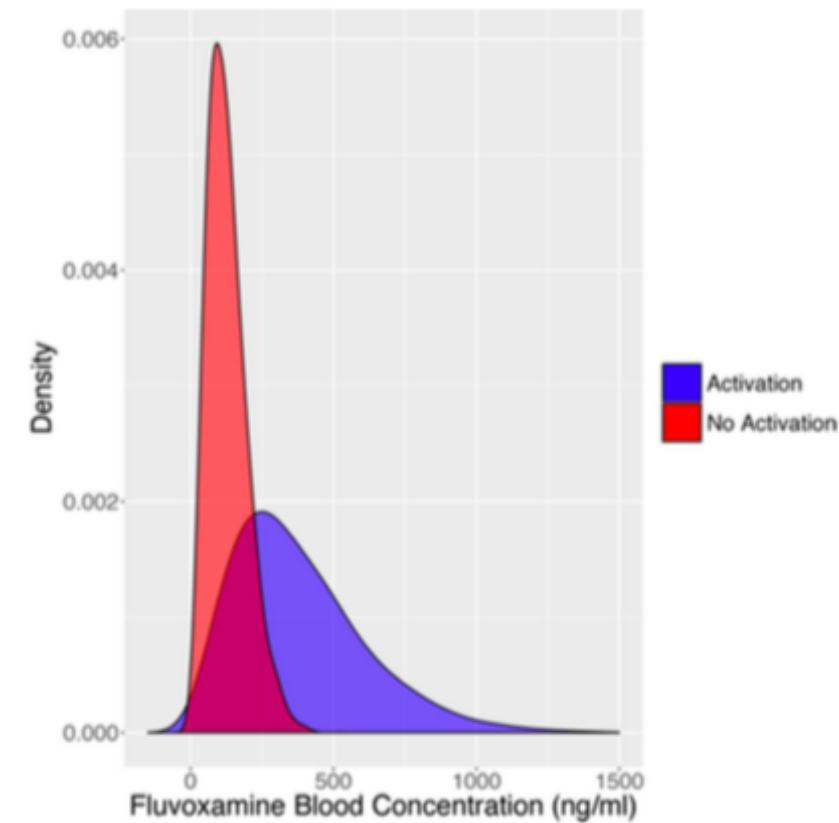
- Arrêt du traitement
- Conduites suicidaires
- Résistance au traitement

Périodes à risque

- Initiation ou augmentation de dose

Modalités à risque

- Plus haut taux plasmatique
- Augmentation plus rapide



Understanding genetic risk factors for common side effects of antidepressant medications

Adrian I. Campos^{1,2}, Aoibhe Mulcahy^{1,3}, Jackson G. Thorp^{1,2}, Naomi R. Wray^{4,5}, Enda M. Byrne^{4,6}, Penelope A. Lind¹, Sarah E. Medland¹, Nicholas G. Martin¹, Ian B. Hickie⁷ & Miguel E. Rentería^{1,2}

Interactions entre PRS MDD et venlafaxine pour le risque d'IDS

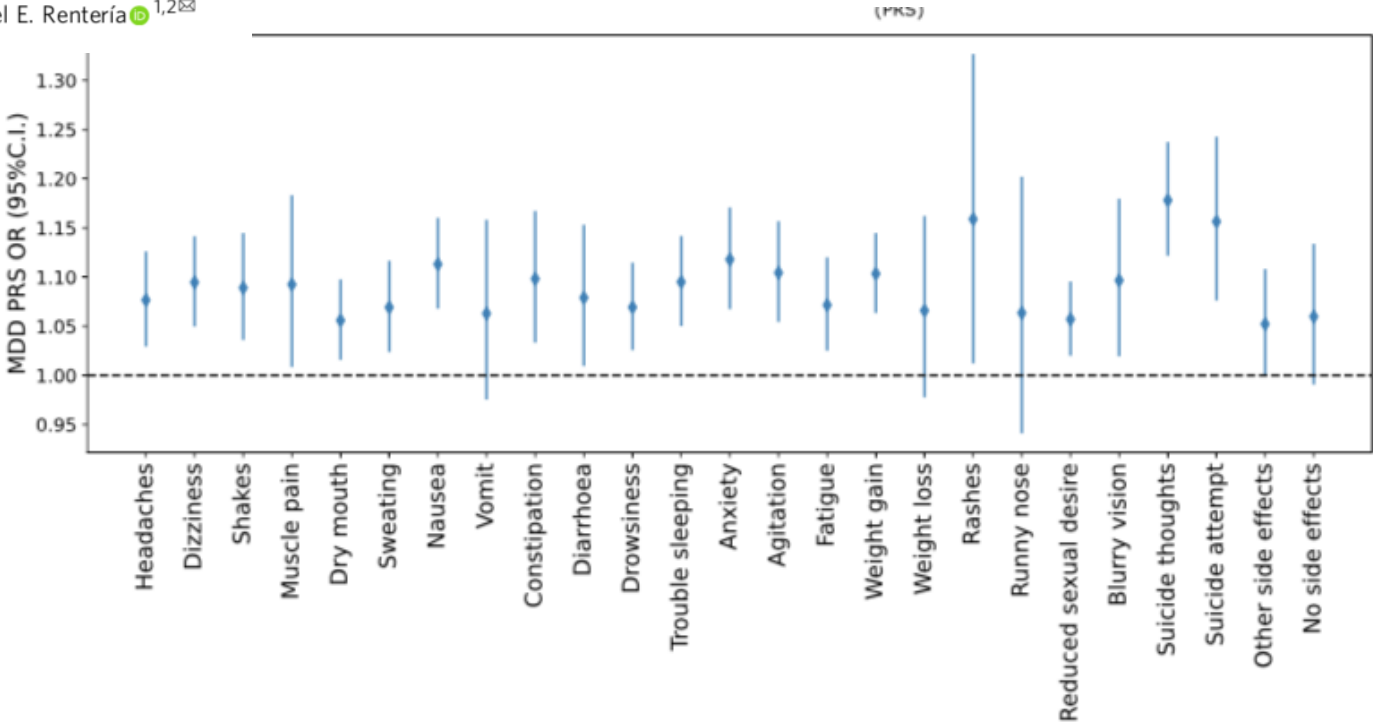


Fig. 3 Genetic factors underlying side effects. **a** Overview of the polygenic risk scoring approach employed. Results from a published GWAS are used to estimate the polygenic risk for a given trait in the AGDS. These scores can be used to predict the side effect of interest. **b** Forest plot showing the results, odds ratio (OR) and 95% (C.I.) for the association between MDD PRS and side effects across antidepressants. MDD—major depressive disorder; PRS—polygenic risk score.

Conclusion

Intérêt des benzodiazépines chez les patients à risque suicidaire questionné

- Absence d'argument en faveur d'une efficacité
- Augmentation du risque ?

Efficacité des antidépresseurs sur le risque suicidaire

- Variable en fonction de l'âge
- Nécessité de mieux définir d'éventuelles personnes ou périodes ou molécules à risque

Toute initiation de traitement psychotrope nécessite

- Un dépistage soigneux du risque suicidaire avant l'initiation du traitement
- Un suivi approprié à court terme et durant toute la durée du traitement