



ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, rue Bonaparte - 75272 PARIS CEDEX 06
Tél. : 01 42 34 57 70

Séance du mardi 1^{er} avril 2014

INFORMATION

Les antidépresseurs préviennent le suicide... en attendant mieux !

Antidepressants do prevent suicide... until something better comes

MOTS-CLES : ANTIDÉPRESSEURS. SUICIDE. ENDOPHÉNOTYPES
KEY-WORDS : ANTIDEPRESSANTS. SUICIDE. ENDOPHENOTYPES

Philippe COURTET*, Émilie OLIÉ

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le suicide représente un problème majeur de santé publique dans le monde avec 1,5 millions de morts annuels. La France est au septième rang de l'UE. Les patients souffrant de dépression représentent une majorité des sujets suicidés. Dans la mesure où en majorité ces sujets ne sont pas traités, il est légitime de considérer que traiter la dépression réduira la mortalité suicidaire. Cependant, les dix dernières années ont vu apparaître une controverse sur un éventuel effet suicidogène des antidépresseurs. Nous reviendrons sur les données issues des différents types d'études qui ont jeté l'opprobre un peu vite sur des médicaments qui permettent de sauver des vies lorsqu'ils traitent efficacement la dépression. En outre, la connaissance de la physiopathologie du trouble « conduite suicidaire » devrait conduire à proposer des cibles thérapeutiques pour des molécules innovantes qui permettront de prévenir le suicide.

SUMMARY

Suicide is a major public health problem in the world with 1.5 million annual deaths. France is ranking 7th in the EU. Patients suffering from depression represent a majority of subjects who complete suicide. To the extent that the majority of these subjects are not adequately treated, it is legitimate to consider that treating depression would reduce suicide mortality. However, the last ten years have seen a controversy over a possible suicidogenic effect of antidepressants. We summarize the data from the different types of studies that have brought shame a little faster on drugs that can save lives when they effectively treat depression. In addition, improving the knowledge of the pathophysiology of the "suicidal behaviour" disorder should provide therapeutic targets for innovative agents that could prevent suicide.

* Département d'Urgence & Post-Urgence Psychiatrique, CHRU Montpellier, Université de Montpellier 1, Inserm, U1061.

Selon l'OMS, à partir de 2020 1,5 million de personnes pourraient mourir de suicide chaque année dans le Monde. Les patients déprimés sont à haut risque de conduites suicidaires (CS) avec des taux de suicide de 5 à 20 %, variation probablement liée à la sévérité de la dépression. En tout état de cause, la dépression est un des principaux facteurs de risque de CS [1].

La première question qui s'impose lorsqu'on interroge les relations entre antidépresseurs et suicide, se tourne vers les controverses qui ont inondé la littérature scientifique au cours des dernières années. Ainsi pensons nous immédiatement au risque de "suicidalité" qui a été détecté dans les méta-analyses d'essais randomisés contrôlés, où 4 % des sujets sous antidépresseurs présentaient une "suicidalité" contre 2 % chez les sujets sous placebo. Toutefois, les études épidémiologiques, écologiques, toxicologiques nous indiquent de façon concordante que les prescriptions d'antidépresseurs sont assorties de moins de suicides aboutis. Que faire de la contradiction entre l'augmentation du risque d'un phénomène mal défini, la "suicidalité" et l'effet protecteur des antidépresseurs vis-à-vis des suicides aboutis rapportés dans des études à la méthodologie très différente ? Les antidépresseurs sont-ils donc suicidogènes ? Il est étrange que l'on n'aborde pas la relation entre antidépresseurs et suicide du point de vue de l'effet protecteur. Il faut reconnaître que les difficultés méthodologiques rendent infaisables des études randomisées et comparatives qui permettraient de détecter un effet préventif sur la mortalité par suicide. Une différence d'effet de 20% entre deux stratégies thérapeutiques nécessiterait l'inclusion de 2 millions de sujets dans les études [2]! Il est donc plus aisé de détecter un risque suicidaire lié aux prescriptions d'antidépresseurs que de détecter un effet protecteur à partir des études randomisées contrôlées.

Cette controverse sur l'effet suicidogène des antidépresseurs est d'autant plus préoccupante que les mises en garde adoptées par toutes les agences de régulation pourraient promouvoir le nihilisme thérapeutique. En effet, depuis les mises en garde concernant les prescriptions d'antidépresseurs chez les enfants et adolescents, qui ont suivi les résultats de ces méta-analyses demandées par la FDA, il a été montré que les cliniciens portent moins souvent le diagnostic de dépression chez leurs patients, qu'ils prescrivent moins d'antidépresseurs chez les sujets déprimés et que cette baisse des prescriptions n'est pas compensée par l'utilisation d'autres traitements dans la dépression. En outre, si les mises en garde concernent des enfants et adolescents, il faut observer que ces conséquences touchent aussi les adultes. Pire, cet effet a été associé à une augmentation des CS dans plusieurs études aux Etats Unis, aux Pays Bas et au Canada, alors que les taux de suicide y étaient en diminution constante depuis 20 ans. En conséquence, on peut se demander si le risque des mises en garde ne dépasserait pas le risque induit par les antidépresseurs [3-5].

L'OBJET DE LA CONTROVERSE

Dans un premier temps, revenons sur les études qui ont suggéré que les antidépresseurs puissent augmenter le risque de "suicidalité" chez les jeunes, ce qui a conduit aux mises en garde de la FDA puis de l'agence européenne. En 2004, la mise en garde concerne les enfants et adolescents jusqu'à 18 ans. Elle se base sur la méta-analyse d'essais randomisés contrôlés à court terme impliquant les ISRS et IRSN portant sur 4582 patients, 24 études versus placebo [6]. Il était démontré dans cette méta-analyse une augmentation modeste du risque de "suicidalité" chez les patients pédiatriques, avec un Odds Ratio de 1,78. Ce risque se base sur les évènements

suicidaires rapportés spontanément par les investigateurs des études, et il concerne essentiellement les idées et parfois les gestes suicidaires. Précisons d'ailleurs qu'aucun suicide abouti n'a été rapporté dans ces études. En 2006, les mises en garde ont été étendues aux adultes de moins de 25 ans sur la base d'une nouvelle méta-analyse de 372 études portant sur près de 100 000 sujets [7]. Dans cette analyse une augmentation non significative du risque de "suicidalité" était observée chez les 18-24 ans tandis qu'un effet protecteur significatif et très net était retrouvé chez les 25-64 ans et encore plus chez les plus de 65 ans. Il est intrigant que ceci ait conduit à une extension des mises en garde pour une augmentation du risque chez les moins de 25 ans. Si de nombreuses méta-analyses ont été publiées au cours de ces dix ans, retenons que le risque initialement observé décline dans les études les plus récentes. Ainsi, dans l'analyse de 27 essais portant sur les ISRS, la venlafaxine et la mirtazapine chez les sujets de moins de 19 ans [8] ont rapporté une augmentation non significative du risque suicidaire mais sans aucun suicide abouti. Le rapport bénéfice/risque est jugé favorable et la différence de risque n'est plus que de 0,9 % (Number Needed to Harm, NNH = 121) alors qu'elle était de 2 % dans la première méta-analyse de Hammad. La méta-analyse la plus récente portant sur 10 000 patients concerne l'ensemble des essais réalisés avec la fluoxétine et la venlafaxine dans la dépression [9]. Le résultat nous indique que, chez les sujets adultes et âgés, ces molécules diminuent les idées suicidaires et les CS, effet médié par l'effet antidépresseur. Chez les jeunes, il est observé une absence d'effet sur les idées suicidaires et les CS en dépit de l'effet antidépresseur. Enfin, l'effet protecteur attribuable au traitement est de 77 %. Ainsi la succession des méta-analyses d'études randomisées contrôlées comparant des antidépresseurs au placebo nous indique des résultats relativement discordants concernant l'augmentation du risque chez les jeunes, alors que les antidépresseurs semblent nettement protecteurs au-delà de 25 ans.

Ces différentes études ne sont pas indemnes de critiques méthodologiques, que l'on se doit signaler surtout du fait du retentissement qu'elles ont eu sur la pratique [10-12]. D'abord rappelons que ces études randomisées contrôlées ne sont pas faites pour mesurer un effet sur les idées et conduites suicidaires, mais pour tester l'effet de médicaments dans la dépression et que leur durée est très courte, de 4 à 16 semaines. Les patients inclus dans ces études ne présentent pas de risque suicidaire, pas d'idée de suicide active, pas d'antécédent de tentative de suicide, ni de comorbidité psychiatrique. Il est donc logique de ne pas observer de cas de suicide abouti. Les événements suicidaires qui ont été mesurés lors des études sont l'aggravation des idées de suicide ou la survenue de tentative de suicide. La mesure de l'aggravation des idées de suicide est un mauvais indicateur du risque de suicide abouti chez les adolescents puisque les ratio idéation / tentative de suicide et idéation / suicide chez les 15-19 ans sont de 400 et 19 000. Enfin, le résultat de ces études expose au biais de la déclaration spontanée en comparaison de la mesure systématique. Le risque de "suicidalité" s'appuie sur l'augmentation des événements suicidaires spontanément rapportés. Les méta-analyses de Hammad qui signalaient l'augmentation du risque, ne retrouvaient pas d'aggravation suicidaire lorsque l'analyse portait sur l'idéation suicidaire mesurée de façon systématique et prospective (OR = 0,92 vs. OR = 1,78). Enfin, il faut noter que dans ces méta-analyses, l'efficacité est ignorée, ce qui ne permet pas la prise en compte d'un rapport bénéfice/risque. Enfin les taux d'attrition qui vont jusqu'à 30 % ne sont pas pris en compte. Concluons que ces études qui ont conduit à l'instauration de précautions d'emploi des antidépresseurs restent très critiquables.

LA DÉPRESSION AUGMENTE LE RISQUE DE SUICIDE

Plusieurs études récentes de registres indiquent que la dépression est un trouble particulièrement pourvoyeur de suicide, risque effroyable pour autant que les sujets présentent un antécédent de tentative de suicide (mortalité de 40 % chez les hommes et 20 % chez les femmes) [13]. Dans une étude prospective de suivi de patients déprimés durant 5 ans, il a été montré que le risque de tentative de suicide était augmenté (x 21) en cas de dépression et également en cas de rémission partielle de la dépression (x 4) en comparaison de l'absence complète de dépression. L'analyse du risque attribuable suggère que la disparition totale de la dépression permettrait une diminution de 78 % de l'incidence des tentatives de suicide [14].

Il est donc logique de considérer que traiter la dépression devrait prévenir les CS. En effet, 60 à 70 % des sujets suicidés présentaient une dépression au moment du geste. Ceci est également retrouvé dans les études par autopsie psychologique d'enfants décédés de suicide. D'autre part, la majorité des patients déprimés ne reçoit pas de traitement pour la dépression, puisque seulement 25 % des patients déprimés recevraient un traitement adéquat pour la dépression. Enfin, l'immense majorité des sujets déprimés qui se sont suicidés ne reçoit pas d'antidépresseurs. Finalement, il a été suggéré que si l'on prescrivait un antidépresseur à tous les sujets déprimés français on pourrait diviser la mortalité suicidaire par 3, quelque soit l'âge, le genre et l'histoire suicidaire du sujet [15].

LES ANTIDÉPRESSEURS ONT UN RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE FAVORABLE

De nombreuses études ont montré un effet protecteur des antidépresseurs vis à vis des événements suicidaires. Des études écologiques ont montré une corrélation inverse entre prescription d'antidépresseurs et mortalité suicidaire. Les premières données publiées en Scandinavie montrant que le doublement des prescriptions d'antidépresseurs s'accompagnait d'une diminution de 25 % de la mortalité par suicide, ont été très largement répliquées dans des études européennes, scandinaves, américaines et australiennes [2, 16]. Chez l'enfant et l'adolescent une augmentation de 1 % de l'usage des antidépresseurs est associée à une diminution de 0,23 suicide / 100 000 sujets / année [17]. Barbui et al. [18] ont montré que la prescription d'antidépresseurs, notamment d'ISRS, diminuait de 40 % les CS. Cette méta-analyse d'études observationnelles portant sur les 18-25 ans montrait un net effet protecteur des antidépresseurs vis à vis des CS, interrogeant à nouveau sur l'extension des recommandations pour les 18-25 ans. Bien que l'effet protecteur soit significatif chez les adultes, cette méta-analyse indiquait une augmentation du risque suicidaire chez les enfants de 6 à 18 ans. Toutefois, une de ces études portant sur des sujets de 10 à 19 ans nous montrait une augmentation du risque de CS mais une diminution des suicides aboutis ceci indiquant qu'il est nécessaire de préciser le phénotype d'acte suicidaire.

Dans les études toxicologiques post-mortem, plus de 80% des sujets déprimés ne recevaient pas d'antidépresseurs au moment du suicide [19]. Les taux de détection d'antidépresseurs chez les sujets suicidés/déprimés sont très faibles et une étude rapporte que seulement 2 % des jeunes sujets déprimés suicidés recevaient un antidépresseur [19-22].

Ces études observationnelles apportent d'autres enseignements. D'abord, la période où l'incidence des tentatives de suicide est la plus élevée chez les sujets déprimés traités (par antidépresseurs et/ou psychothérapie) est le mois précédent l'initiation du traitement, le risque déclinant ensuite progressivement à partir du moment où le traitement est instauré [23]. Plusieurs études ont

confirmé que les sujets recevant des antidépresseurs au long cours ont un risque suicidaire diminué. Angst et al. [24] rapportent que la mortalité globale (et spécifiquement suicidaire et cardiovasculaire) des sujets déprimés traités par antidépresseurs est diminuée lors des 30 ans de suivi. Une autre étude de 757 sujets suivis 27 ans nous indique d'une part que les sujets sévèrement déprimés ont plus de chance de recevoir un antidépresseur et qu'en prenant en compte ce biais de prescription, l'utilisation des antidépresseurs s'accompagne d'une réduction de 20 % des CS [25]. Enfin, signalons que d'après les résultats de ces études observationnelles, plusieurs périodes à risque de tentative de suicide ont pu être distinguées : initiation et arrêt du traitement, changement de doses. Ceci impose donc des mesures de surveillance accompagnant toute modification du traitement antidépresseur chez les patients déprimés [26].

Pour tenter de conclure cette controverse, citons un expert impliqué dans le vote des mises en garde par la FDA, qui rappelle que les mises en garde devaient concerner le risque de suicide dans la dépression non traitée et non pas le risque lié aux antidépresseurs [27]. Chez les enfants, les données sont contradictoires mais un effet bénéfique semble exister avec un « number needed to treat » (NNT) de 10 pour un « number needed to harm » (NNH) de 121. Chez les adultes, il semble exister un effet protecteur tout à fait clairement démontré. La sagesse voudrait que ces controverses se soldent par une amélioration dans les pratiques des médecins qui devraient évaluer le risque suicidaire avant et au cours du traitement, et informer le patient et sa famille des risques associés à la dépression. La FDA a d'ailleurs proposé en 2005 des recommandations pour le suivi des patients déprimés après l'instauration d'un traitement antidépresseur : hebdomadaire pendant le premier mois, bimensuel pendant le deuxième mois et à trois mois. Plusieurs études nous indiquent que ces recommandations ne sont absolument pas suivies par les médecins... [28]. Si un bénéfice populationnel des antidépresseurs peut être observé à partir de cet ensemble d'études, il n'en demeure pas moins que certains patients pourraient présenter un risque suicidaire augmenté lors de l'instauration de la conduite du traitement antidépresseur.

Enfin, rappelons que les patients déprimés nécessitent souvent des combinaisons de traitement, devant l'existence d'une réponse insuffisante. L'existence de ces combinaisons thérapeutiques complique davantage l'évaluation de l'efficacité ou de la sécurité des stratégies employées. Notre équipe a récemment mené une étude portant sur l'effet des combinaisons entre antidépresseurs et autres traitements psychotropes sur la récurrence d'un événement suicidaire (idée ou tentative de suicide) à 6 mois chez 315 patients déprimés unipolaires. Nous n'avons pas retrouvé de risque accru chez les personnes recevant une combinaison d'antidépresseurs contrairement aux sujets recevant un traitement associant un antidépresseur et un antipsychotique atypique (Olié et al soumis).

FACTEURS PRÉDICTIFS D'ÉVÈNEMENTS SUICIDAIRES

Plusieurs hypothèses ont été avancées quant aux mécanismes à l'origine de la possible augmentation du risque suicidaire avec les antidépresseurs : "levée d'inhibition", syndrome d'activation associant agitation/insomnie/irritabilité, syndrome "nervosité/akathisie/anxiété". Les experts du trouble bipolaire ont proposé que la prescription d'antidépresseurs chez des sujets déprimés présentant une diathèse bipolaire pourrait conduire à l'apparition de caractéristiques mixtes favorisant le passage à l'acte suicidaire. Par ailleurs, l'arrêt brutal du traitement a été impliqué pour les antidépresseurs à demi vie courte. Enfin, le rôle de l'immaturité du système sérotoninergique a été évoqué pour comprendre le risque retrouvé chez les adolescents. Mais

aucune de ces hypothèses n'a été prouvée [29-33]. La plupart des événements suicidaires observés chez les sujets déprimés recevant un antidépresseur sont l'émergence ou l'aggravation de l'idéation suicidaire qui sont corrélées à la dépression. Dans plusieurs études de cohortes de grande taille il est estimé que des idées suicidaires apparaissent chez 3 à 17 % des patients, au cours de premières semaines de traitement antidépresseur [34-37]. Les facteurs prédictifs d'émergence des idées suicidaires sont des facteurs classiques de risque suicidaire : dépression sévère, début à l'adolescence, nombre d'hospitalisations, abus de toxiques, trouble de personnalité, tentative de suicide passée, chômage, retraite, âge jeune. Dans une étude observationnelle récente portant sur 5 529 patients unipolaires nous avons rapporté que l'aggravation ou l'émergence des idées de suicide au cours des 6 premières semaines de traitement antidépresseur étaient expliquées par l'absence d'efficacité de l'antidépresseur (aggravation de la dépression ou non réponse au traitement). Dans cette période, la survenue d'une tentative de suicide était associée à l'aggravation des idées de suicide et aux antécédents personnels suicidaires (Courtet et al soumis). Plusieurs études sur la dépression de l'adolescent ont été publiées avec un suivi prospectif des événements suicidaires, les sujets à risque suicidaire n'étant généralement pas exclus [38]. Chez les 11 à 18 ans, les prédicteurs d'évènements suicidaires étaient le fonctionnement familial, les conflits interpersonnels, les abus de substances, la maltraitance infantile, les automutilations, le niveau suicidaire et de dépression de base, l'absence d'amélioration de la dépression.

Les marqueurs génétiques de l'émergence d'idées de suicide au cours du traitement antidépresseur ont impliqué plusieurs gènes de différents systèmes biologiques mais ces résultats demandent à être confirmés. Ces données ouvrent des pistes physiopathologiques pour la compréhension des conduites suicidaires. Par exemple, le gène CREB aurait un contrôle sur la régulation émotionnelle sous tendue par l'insula chez les patients traités par antidépresseurs[35, 36].

LES PISTES DE PROGRÈS

La formation des médecins à la reconnaissance et à la prise en charge de la dépression s'accompagne d'une diminution des taux de suicide et d'une amélioration des prescriptions médicamenteuses, notamment d'antidépresseurs, chez les patients déprimés [39, 40]. Les antidépresseurs ISRS sont efficaces dans la dépression et ils ont aussi un effet sur l'agressivité et l'impulsivité [41], dimensions centrales de la vulnérabilité suicidaire.

En outre, nous bénéficions à l'heure actuelle, d'une conjonction d'intérêts qui devrait permettre le développement d'études visant à promouvoir des stratégies thérapeutiques anti-suicide. Ainsi le magazine Forbes, connu pour son intérêt dans la finance et non la médecine pointait, en 2010, que les patients qui se suicident sont des patients "oubliés" car ils ne bénéficient pas des progrès de la recherche notamment pharmaceutique. Parallèlement, la FDA a promu une conférence consensus destinée à proposer des mesures valides des phénotypes suicidaires au cours des études pharmaceutiques de façon à abandonner définitivement cette terminologie de "suicidalité" [12]. La mesure spécifique, systématique et prospective des phénotypes suicidaires précis (idées/planification suicidaires, tentatives de suicide avérées / interrompues / avortées, suicide abouti) permettrait de dépister un authentique risque liés aux médicaments ciblant le système nerveux central, et de développer des études détectant un effet préventif vis à vis des conduites suicidaires. Une étude randomisée contrôlée a inclus des sujets déprimés dont 80 % avaient un risque suicidaire afin de mesurer, à 4 semaines, l'impact sur les idées de suicide d'une

combinaison du citalopram + lithium ou citalopram + placebo [42]. Si l'effet préventif du lithium à dose thérapeutique (au dessus de 0,5 mEq/l) est confirmé [43], cette étude est la preuve de la faisabilité de protocoles chez les patients à haut risque suicidaire à partir du moment où sont remplies des conditions de précaution dans le suivi et l'accompagnement des patients. C'est à ce prix qu'il sera possible de disposer de traitements possédant un effet préventif des conduites suicidaires.

Le DSM-5 a vu l'apparition d'une catégorie "trouble conduite suicidaire" dans les catégories à l'étude, ce qui renforce la nécessité d'investiguer des stratégies thérapeutiques spécifiques. L'identification d'endophénotypes suicidaires pourrait permettre de progresser dans l'identification de cibles thérapeutiques. En effet, il ne suffit pas de traiter la dépression dans la mesure où la vulnérabilité suicidaire et l'environnement social jouent un rôle majeur dans la survenue des CS [14]. Notre équipe travaille depuis plusieurs années sur la caractérisation d'endophénotypes tant cognitifs que neuroanatomiques [44], et l'étude de la vulnérabilité suicidaire en interaction avec l'environnement social. Sur la base de résultats obtenus en IRM fonctionnelle [45], nous avons formulé l'hypothèse que les sujets ayant une vulnérabilité suicidaire seraient hypersensibles aux signaux environnementaux de désapprobation et de rejet. Ceci pourrait conduire à impliquer le système vasopressinergique qui régule les stress sociaux. Nous avons mis en évidence qu'une altération de la prise de décision était un facteur de vulnérabilité suicidaire [46]. L'effet anti-suicide du lithium semble indépendant de son effet thymorégulateur puisque, même en cas d'efficacité relative de la stabilisation de l'humeur, on observe un effet préventif vis-à-vis des conduites suicidaires [43, 47]. Nous avons mis en évidence que l'altération de la prise de décision chez des patients bipolaires (dont le risque suicidaire est élevé) était inversement corrélée à la dose de lithium (Adida et al soumis). On peut suggérer que l'effet antisuicidaire du lithium soit médié par une action sur un endophénotype suicidaire. Par ailleurs, l'étude de la voie glutamatergique dans la physiopathologie suicidaire, notamment chez les patients déprimés, ouvre des pistes thérapeutiques nouvelles. L'administration intraveineuse de kétamine entraîne une disparition des idées de suicide en 40 minutes chez des sujets déprimés [48]. Nous pouvons nous demander si l'effet anti-suicidaire de la kétamine est associé à son effet antalgique, les suicidants déprimés ayant une perception accrue de la douleur psychologique et une propension accrue à recevoir des traitements opiacés [49, 50]. L'apparition de molécules agissant sur le système opioïdergique dans le champ de la dépression ouvre également des perspectives dans notre domaine. Il serait alors envisageable que des traitements atténuent la douleur psychologique de sujets qui n'auraient alors plus recours au suicide pour la soulager.

CONCLUSION

Il paraît clair que l'amélioration de la dépression à l'aide d'un traitement efficace est une mesure efficace pour la prévention du risque suicidaire. Actuellement les antidépresseurs sont des molécules ayant prouvé leur efficacité dans la dépression unipolaire, donc à utiliser chez les patients déprimés. Il est essentiel d'évaluer systématiquement le risque suicidaire d'un patient déprimé pour mettre en œuvre des stratégies préventives. Le DSM-5 a inclus une catégorie "trouble conduite suicidaire" renforçant la notion d'une entité nosologique spécifique. Ceci favorisera l'émergence d'études cliniques visant à tester directement les stratégies anti-suicide.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Balazs J, Lecrubier Y, Csiszer N, Kosztak J, Bitter I. Prevalence and comorbidity of affective disorders in persons making suicide attempts in Hungary: importance of the first depressive episodes and of bipolar II diagnoses. *J Affect Disord*. 2003 Sep;76(1-3):113-9.
- [2] Ludwig J, Marcotte DE, Norberg K. Anti-depressants and suicide. *J Health Econ*. 2009 May;28(3):659-76.
- [3] Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Mann JJ. Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets. *Am J Psychiatry*. 2007 Jul;164(7):1044-9.
- [4] Valuck RJ, Libby AM, Orton HD, Morrato EH, Allen R, Baldessarini RJ. Spillover effects on treatment of adult depression in primary care after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1198-205.
- [5] Libby AM, Orton HD, Valuck RJ. Persisting decline in depression treatment after FDA warnings. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jun;66(6):633-9.
- [6] Hammad T, editor. Results of the analysis of suicidality in pediatric trials of newer antidepressants. Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee with the Pediatric Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting; 2004; Rockville.
- [7] Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Mar;63(3):332-9.
- [8] Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2007 Apr 18;297(15):1683-96.
- [9] Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun;69(6):572-9.
- [10] Leon AC. The revised black box warning for antidepressants sets a public health experiment in motion. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jul;68(7):1139-41.
- [11] Brent DA. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidality: a guide for the perplexed. *Can J Psychiatry*. 2009 Feb;54(2):72-4; discussion 5.
- [12] Meyer RE, Salzman C, Youngstrom EA, Clayton PJ, Goodwin FK, Mann JJ, et al. Suicidality and risk of suicide--definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a consensus statement. *J Clin Psychiatry*. 2010 Aug;71(8):e1-e21.
- [13] Tidemalm D, Langstrom N, Lichtenstein P, Runeson B. Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long term follow-up. *BMJ*. 2008;337:a2205.
- [14] Holma KM, Melartin TK, Haukka J, Holma IA, Sokero TP, Isometsa ET. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):801-8.

- [15] Cougnard A, Verdoux H, Grolleau A, Moride Y, Begaud B, Tournier M. Impact of antidepressants on the risk of suicide in patients with depression in real-life conditions: a decision analysis model. *Psychol Med*. 2009 Aug;39(8):1307-15.
- [16] Isacson G. Suicide prevention--a medical breakthrough? *Acta Psychiatr Scand*. 2000 Aug;102(2):113-7.
- [17] Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Oct;60(10):978-82.
- [18] Barbui C. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*. 2004 Dec 15;292(23):2833; author reply
- [19] Isacson G, Holmgren P, Ahlner J. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14,857 suicides. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 Apr;111(4):286-90.
- [20] Leon AC, Marzuk PM, Tardiff K, Teres JJ. Paroxetine, other antidepressants, and youth suicide in New York City: 1993 through 1998. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jul;65(7):915-8.
- [21] Isacson G, Holmgren P, Wasserman D, Bergman U. Use of antidepressants among people committing suicide in Sweden. *BMJ*. 1994 Feb 19;308(6927):506-9.
- [22] Isacson G, Ahlner J. Antidepressants and the risk of suicide in young persons - prescription trends and toxicological analyses. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Jun 17.
- [23] Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):41-7.
- [24] Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord*. 2002 Apr;68(2-3):167-81.
- [25] Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Aug;70(8):1069-77.
- [26] Leon AC, Solomon DA, Li C, Fiedorowicz JG, Coryell WH, Endicott J, et al. Antidepressants and risks of suicide and suicide attempts: a 27-year observational study. *J Clin Psychiatry*. 2011 May;72(5):580-6.
- [27] Leon AC. The revised warning for antidepressants and suicidality: unveiling the black box of statistical analyses. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12):1786-9.
- [28] Morrato EH, Libby AM, Orton HD, Degruy FV, 3rd, Brent DA, Allen R, et al. Frequency of provider contact after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry*. 2008 Jan;165(1):42-50.
- [29] Teicher MH, Glod CA, Cole JO. Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies. *Drug Saf*. 1993 Mar;8(3):186-212.
- [30] Walkup J, Labellarte M. Complications of SSRI treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001 Spring;11(1):1-4.
- [31] Grunze HC. Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or overinterpretation? *CNS Spectr*. 2008 Sep;13(9):790-5.

- [32] Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD, Potokar JP, Robertson A, Isaac A, et al. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2009 Jun;194(6):483-90.
- [33] Gross C, Zhuang X, Stark K, Ramboz S, Oosting R, Kirby L, et al. Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature*. 2002 Mar 28;416(6879):396-400.
- [34] Zisook S, Trivedi MH, Warden D, Lebowitz B, Thase ME, Stewart JW, et al. Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an examination of citalopram in the STAR*D study. *J Affect Disord*. 2009 Sep;117(1-2):63-73.
- [35] Perroud N, Uher R, Marusic A, Rietschel M, Mors O, Henigsberg N, et al. Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Med*. 2009;7:60.
- [36] Perlis RH, Purcell S, Fava M, Fagerness J, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR*D study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jun;64(6):689-97.
- [37] Seemuller F, Riedel M, Obermeier M, Bauer M, Adli M, Mundt C, et al. The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 Mar;12(2):181-9.
- [38] Brent D, Melhem N, Turecki G. Pharmacogenomics of suicidal events. *Pharmacogenomics*. 2010 Jun;11(6):793-807.
- [39] Rutz W, von Knorring L, Walinder J, Wistedt B. Effect of an educational program for general practitioners on Gotland on the pattern of prescription of psychotropic drugs. *Acta Psychiatr Scand*. 1990 Dec;82(6):399-403.
- [40] Rutz W, von Knorring L, Walinder J. Long-term effects of an educational program for general practitioners given by the Swedish Committee for the Prevention and Treatment of Depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1992 Jan;85(1):83-8.
- [41] Verkes RJ, Van der Mast RC, Hengeveld MW, Tuyl JP, Zwinderman AH, Van Kempen GM. Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. *Am J Psychiatry*. 1998 Apr;155(4):543-7.
- [42] Khan A, Khan SR, Hobus J, Faucett J, Mehra V, Giller EL, et al. Differential pattern of response in mood symptoms and suicide risk measures in severely ill depressed patients assigned to citalopram with placebo or citalopram combined with lithium: role of lithium levels. *J Psychiatr Res*. 2011 Nov;45(11):1489-96.
- [43] Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.
- [44] Courtet P, Gottesman, II, Jollant F, Gould TD. The neuroscience of suicidal behaviors: what can we expect from endophenotype strategies? *Transl Psychiatry*. 2011;1.

- [45] Jollant F, Lawrence NS, Giampietro V, Brammer MJ, Fullana MA, Drapier D, et al. Orbitofrontal cortex response to angry faces in men with histories of suicide attempts. *Am J Psychiatry*. 2008 Jun;165(6):740-8.
- [46] Jollant F, Bellivier F, Leboyer M, Astruc B, Torres S, Verdier R, et al. Impaired decision making in suicide attempters. *Am J Psychiatry*. 2005 Feb;162(2):304-10.
- [47] Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Ahrens B. The antisuicidal and mortality-reducing effect of lithium prophylaxis: consequences for guidelines in clinical psychiatry. *Can J Psychiatry*. 2003 Aug;48(7):433-9.
- [48] DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010 Dec;71(12):1605-11.
- [49] Olie E, Guillaume S, Jaussent I, Courtet P, Jollant F. Higher psychological pain during a major depressive episode may be a factor of vulnerability to suicidal ideation and act. *J Affect Disord*. 2010 Jan;120(1-3):226-30.
- [50] Olie E, Courtet P, Poulain V, Guillaume S, Ritchie K, Artero S. History of suicidal behaviour and analgesic use in community-dwelling elderly. *Psychother Psychosom*. 2013;82(5):341-3.