

UNIVERSITE PARIS XII

THESE DE DOCTORAT

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XII
Ecole doctorale : Sciences de la Vie et de la Santé

Présentée et soutenue publiquement
par

Frédéric SLAMA

Le 26/11/2008

**CONTRIBUTION AU DEMEMBREMENT
PHENOTYPIQUE ET A LA VALIDATION
NOSOLOGIQUE DES CONDUITES SUICIDAIRES**

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Frédéric ROUILLON, président

Monsieur le Professeur Alain MALAFOSSE, rapporteur

Monsieur le Professeur Frédéric LIMOSIN, rapporteur

Sous la direction de Madame le Professeur Marion LEBOYER

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Frédéric ROUILLON qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Il a toujours gardé un œil bienveillant et attentif au déroulement de ma carrière. Qu'il trouve ici l'expression de ma plus respectueuse gratitude.

J'ai eu l'honneur d'être dirigé dans mon travail par Madame le Professeur Marion LEBOYER. Plus de dix années à la côtoyer avec un plaisir, une émulation et un enrichissement intarissable. Qu'elle trouve ici l'expression de toute ma gratitude, de ma respectueuse reconnaissance et de toute mon amitié.

Je remercie le Professeur Alain MALAFOSSE d'avoir accepté la fonction de rapporteur. Son expertise dans le domaine est immense et c'est un grand honneur que de voir mon travail jugé par ses soins. Qu'il trouve ici l'expression de toute ma respectueuse reconnaissance.

Je remercie le Professeur Frédéric LIMOSIN d'avoir accepté la fonction de rapporteur. J'ai toujours été particulièrement sensible et attentif à ses bons conseils et à sa perspicacité. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de toute mon amitié.

J'ai eu l'honneur d'être guidé et encadré dans mes recherches par Monsieur le Professeur Frank BELLIVIER. Sa contribution à ce travail a été essentielle. Travailler à ses côtés a toujours été passionnant, galvanisant et sympathique. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de toute mon amitié.

Résumé

Ce travail s'articule autour du constat de l'hétérogénéité phénotypique des conduites suicidaires conjointement à celui de l'existence de nombreux facteurs de validité nosologique. En suivant la méthode du *symptôme candidat*, nous avons pu montrer que la distribution de **l'âge à la première tentative de suicide** (TS) était une mixture de deux distributions gaussiennes. Ce symptôme candidat nous a permis de délimiter deux sous groupes distincts de patients en terme de caractéristiques cliniques. Parallèlement, l'exploration des dysfonctions cognitives de patients suicidants nous a permis de proposer un deuxième symptôme candidat : le **déficit de l'inhibition cognitive**. Enfin, grâce à l'analyse en composante principale d'un instrument de mesure de la léthalité suicidaire, nous avons pu montrer que la sous dimension de léthalité « **implémentation du patient** » constituait un symptôme candidat du fait de ses liens probables avec l'intentionnalité suicidaire, deux dimensions intriquées et déterminantes dans la genèse de conduites suicidaires. Notre contribution à la *validation nosologique* des conduites suicidaires concerne les résultats obtenus à partir de l'étude d'une population de patients bipolaires au sein de laquelle **l'héritabilité des conduites suicidaires est apparue indépendante de celle du trouble bipolaire de l'humeur**. Enfin, au sein d'une population épidémiologique psychiatrique martiniquaise homogène sur le plan ethnique, 18% des patients avaient des antécédents de TS. Ce chiffre est inférieur à celui mesuré au sein d'études menées en population cliniques majoritairement caucasiennes et conforte l'idée d'une « **hypo-suicidalité** » dans les populations d'origine africaine.

Mots-clés : conduites suicidaires, symptômes candidats, épidémiologie génétique.

Contribution to the phenotypic disentangling and the nosological validity of suicidal behaviors

This work starts with the report of the phenotypic heterogeneity of suicidal behavior jointly to that of the existence of several nosological validity factors. While following the *candidate symptom approach*, we could show that the distribution of the **age at first suicide attempt (SA)** was a mixture of two Gaussian distributions. This candidate symptom enabled us to delimit two distinct groups of patients in term of clinical characteristics. In parallel, the exploration of the cognitive dysfunctions among suicidal patients enabled us to propose a second candidate symptom: the **impaired cognitive inhibition**. Lastly, by the study of a suicidal lethality scale, we could show that the “**patient’s implementation**” represented a candidate symptom because of its probable relationship with suicidal intent, two intricate and determining dimensions in the genesis of suicidal behavior. Our contribution to the *nosological validation* of suicidal behavior relates to the results obtained from the study of a population of bipolar patients within whom the **heritability of suicidal behavior appeared independent of that of the bipolar disorder**. Lastly, among an Afro-Caribbean epidemiological psychiatric sample, 18% of the patients had a history of SA. This rate is lower than that measured within studies conducted among mainly Caucasian clinical samples and strengthen the idea of a “hypo-suicidality” in the populations of African origin.

PLAN

INTRODUCTION.....9

I. POSITION DU PROBLEME : REVUE DE LA LITTERATURE

A. CONDUITES SUICIDAIRES : HETEROGENEITE DES CONCEPTS.....14

1. Perspective historique.....15
2. Les conceptions actuelles.....17
3. Le modèle intégratif de Mann.....19

B. CONDUITES SUICIDAIRES : HETEROGENEITE DES DEFINITIONS.....21

1. Définitions du suicide.....21
2. Définitions de la tentative de suicide.....24
3. La Tour de Babel.....27

C. CONDUITES SUICIDAIRES : HETEROGENEITE DES CLASSIFICATIONS.....30

1. Les classifications théoriques.....31
2. Les classifications empiriques.....33
3. Conduites suicidaires violentes ou non violentes : la première vraie classification ?.....36
4. Caractérisation dimensionnelle.....37
5. Apport des guidelines et des recommandations officielles.....43

D. CONDUITES SUICIDAIRES : UNE ENTITE HETEROGENE NEANMOINS VALIDE ?.....48

1. Pertinence de la question.....	48
2. Corrélats épidémiologiques.....	50
a) Epidémiologie du suicide.....	50
b) Epidémiologie des tentatives de suicide.....	53
c) Les facteurs de risque.....	54
3. Corrélats cliniques.....	74
4. Corrélats biologiques.....	76
a) Sérotonine et conduites suicidaires.....	76
b) Noradrénaline et conduites suicidaires.....	78
c) Anomalies de la transduction.....	79
d) Cholestérol et conduites suicidaires.....	79
5. Corrélats pharmacologiques.....	80
6. Corrélats génétiques.....	88
a) Les études d'agrégation familiales.....	88
b) Les études de jumeaux.....	91
c) Les études d'adoption.....	92
d) Les études de génétique moléculaire.....	93
7. Corrélats neuroanatomiques.....	98
8. Corrélats neuropsychologiques.....	100

E. CONCLUSION ET ANALYSE CRITIQUE DE LA REVUE DE LA LITTERATURE.....102

Article 1 : Suicidal Disorders: A Nosological Entity per Se? American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.), 2005 Feb 15;133C(1):3-7

II. OBJECTIFS ET PLAN DU TRAVAIL DE THESE.....111

TRAVAUX ET RESULTATS.....114

**III. CONTRIBUTION AU DEMEMBREMENT PHENOTYPIQUE
DES CONDUITES SUICIDAIRES : RECHERCHE DE
SYMPTOMES CANDIDATS.....118**

A. L'AGE A LA PREMIERE TENTATIVE DE SUICIDE.....120

1. Introduction.....120

2. Méthode.....121

3. Résultats.....123

**Article 2 : Admixture Analysis of Age at First Suicide
Attempt, soumis au Journal of Psychiatric
Research**

B. LE DEFICIT DE L'INHIBITION COGNITIVE.....142

1. Introduction.....142

2. Méthode.....143

3. Résultats.....143

**Article 3 : Prefrontal Cortex Dysfunction in Patients with
Suicidal Behavior. Psychological Medicine, 2007
Mar;37(3):411-9.**

**C. UNE SOUS-DIMENSION DE LETHALITE :
L'IMPLEMENTATION DU PATIENT.....153**

**Article 4 : Léthalité d'une Tentative de Suicide : Importance de
l'Implémentation du Patient. Soumis au Canadian
Journal of Psychiatry.**

IV. CONTRIBUTION A LA VALIDATION NOSOLOGIQUE DES CONDUITES SUICIDAIRES : APPORT DE NOUVEAUX CORRELATS.....170

A. EPIDEMIOLOGIE GENETIQUE : EXEMPLE DU TROUBLE BIPOLAIRE.....170

1. Introduction.....170

2. Méthode.....173

3. Résultats.....173

Article 5 : Bipolar Patients with Suicidal Behavior: Towards the Identification of a Clinical Subgroup. Journal of Clinical Psychiatry, 2004 Aug;65(8):1035-9.

B. EPIDEMIOLOGIE GENETIQUE : IMPACT DE L'ETHNICITE

1. Introduction.....179

2. Méthode.....180

3. Résultats.....181

Article 6 : Characteristics of a French African-Caribbean Epidemiological Psychiatric Sample with a History of Suicide Attempt. Suicide and Life-Threatening Behavior Dec 2008; 38(6)

V. DISCUSSION.....189

VI. CONCLUSION.....197

VII. REFERENCES.....201

INTRODUCTION

Notre travail s'inscrit dans le cadre des travaux menés, d'une part pour l'amélioration du démembrement phénotypique de l'entité « conduites suicidaires » et, d'autre part, pour l'identification de facteurs de validité nosologique de cette même entité.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à un million le nombre de suicides dans le monde pour l'an 2000. On continue de déplorer chaque année en France environ 11 000 suicides (20 suicides pour 100 000 habitants) et quelques 200 000 tentatives de suicide. De plus, il est généralement admis que le taux de suicide est probablement sous estimé, notamment du fait de variations dans les méthodes d'évaluation des décès par les professionnels de santé. En 2001, l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) a calculé que le nombre d'années potentielles de vie perdues en France par suicide était de 335 pour 100 000 personnes (511 pour les hommes et 160 pour les femmes), soit 8% des années de vie perdues pour cette année-là (à titre de comparaison, les tumeurs malignes représentaient 26% des années de vie perdues en 2001). Le suicide est considéré depuis 1996 comme l'une des dix priorités nationales de santé publique, avec la présentation en 1998 d'un plan de prévention avec les recommandations de l'ANAES, suivi de l'organisation d'une Conférence de Consensus sur la « crise suicidaire » en 2000. Enfin, l'impact psychologique (voire sanitaire) du suicide sur les personnes qui ont partagé, de quelque manière que ce fût, une quelconque intimité sociale, physique ou psychique avec ces victimes, bien que rarement évalué, semble tout à fait considérable.

Face à un tel enjeu de santé publique, les conduites suicidaires continuent de préoccuper les professionnels de santé et les chercheurs, non sans occasionner de nombreuses

interrogations. Comment expliquer que ce phénomène demeure si mal connu, si peu consensuel et à l'origine de tant de controverses ? Pourquoi demeure-t-il si mal diagnostiqué, si faiblement prévenu ? Comment expliquer que, bien que reconnu comme priorité de santé publique par de nombreux pays (USA, Canada, Pays-Bas, Pays Scandinaves, France), le suicide voit sa mortalité toujours aussi élevée et les tentatives de suicide en constante augmentation ?

S'intéresser aux de conduites suicidaires conduit à soulever un paradoxe.

Les conduites suicidaires représentent une entité hautement hétérogène, tant dans ses concepts, que dans sa définition ou ses tentatives d'approche critériologique. Alors que les principales productions théoriques sur les conduites suicidaires remontent au XIX^{ème} siècle (les conceptions aliénistes d'Esquirol, sociologiques de Durkheim, psychanalytiques de Freud), la question du démembrement phénotypique des conduites suicidaires est tout à fait récente. Et comme le souligne O'Carroll, malgré des centaines d'années de réflexions et d'écrits sur le suicide, tout comme plusieurs décennies de recherches centrées sur le suicide, il n'existe à ce jour aucune nomenclature communément admise des conduites suicidaires. Il suggère que cette carence proviendrait d'une confusion entre les termes de « nomenclature » (qui représente un ensemble de termes logiquement définis et communément compris) et « classification » (qui consiste en un arrangement systématique d'items dans des catégories, puis des sous-catégories, définies selon au moins une théorie explicative ayant une valeur scientifique). Les conduites suicidaires dans ces travaux font le plus souvent référence à la tentative de suicide définie comme un geste auto agressif intentionnel dans le but de mourir. On a pu la définir alors en fonction de son degré d'intentionnalité suicidaire (fuite, vengeance, prise de risque, ordalie, jeu, autosacrifice), de son degré d'idéation suicidaire, de la méthode

employée, des conséquences somatiques engendrées (léthalité du geste, caractère violent ou non), du fonctionnement cognitif (impulsivité, agressivité), d'éventuels paramètres précipitants (événements de vie stressants, confusion mentale, prise de toxiques, comorbidités somatiques) ou enfin, en fonctions de certains paramètres sociodémographiques (sexe, âge, religion, statut matrimonial...). Le clinicien comme le chercheur dispose alors de toute une série d'instruments d'évaluation (échelle d'idéation de Beck, échelle d'intentionnalité de Beck, Risk Rescue Rating Scale, échelle d'impulsivité de Barratt, etc...), mais il n'existe, à ce jour, aucune nomenclature valide qui tienne compte d'un quelconque modèle intégratif. L'hétérogénéité de ce phénotype reste donc de mise et, par conséquent, ouvre la voie à de nouvelles intrusions conceptuelles. Pour exemple, dans les conceptions actuelles, les conduites suicidaires sont la plupart du temps associées à un trouble psychiatrique considéré comme « principal ». De ce fait, le suicide n'est souvent considéré que comme une complication d'un trouble psychiatrique déjà existant ou comme faisant partie intégrante de sa symptomatologie, mais aucunement comme une possible entité à part entière qui serait alors comorbide. Le DSM IV (APA, 1994) pas plus que la CIM 10 (OMS, 1992), ne proposent de codage distinct pour le suicide ; il n'est d'ailleurs même pas mentionné dans les index de ces deux manuels. On ne le retrouve que brièvement cité dans les critères de la personnalité Borderline et de l'Episode Dépressif Majeur.

Mais voilà qu'en dépit d'une telle hétérogénéité phénotypique, hétérogénéité continuant de mettre à mal toute approche critériologique, les conduites suicidaires ont fait l'objet d'études reconnues, pour certaines ayant permis d'asseoir la validité d'une telle entité syndromique en vertu de la stratégie proposée en 1970 par Robins et Guze (Robins & Guze, 1970) : (1) description clinique fine mettant en évidence des profils de symptômes et permettant une délimitation d'avec d'autres entités syndromiques, des caractéristiques

démographiques spécifiques, des facteurs de risque, (2) des études de laboratoire incluant des études post-mortem, (3) des études d'agrégation familiale et de génétique. De nombreux travaux ont en effet permis, ces dernières décennies, de mettre en évidence une association tout à fait intéressante entre conduites suicidaires (suicide, tentatives de suicide) et ce qui pourrait constituer autant de critères dits de « validation externes » : hypofonctionnement sérotoninergique dans le liquide céphalo-rachidien et dans le cerveau de patients suicidés ; transmission génétique du risque suicidaire indépendamment de la transmission de l'éventuel trouble psychiatrique associé ; et, plus récemment, association entre conduites suicidaires et gènes impliqués dans le système sérotoninergique.

Notre travail de thèse est construit de la manière suivante :

➤ Il expose au préalable une revue détaillée et critique de la littérature s'articulant tout d'abord autour du constat de l'hétérogénéité phénotypique des conduites suicidaires (de ses concepts, de ses définitions et de ses propositions de classifications) pour s'attarder, dans un second temps, sur les corrélats, divers et pertinents, permettant d'asseoir la validité nosologique de cette entité pourtant confuse. Nous proposons d'expliquer les raisons d'un tel paradoxe et essayons de mettre en perspective les différentes stratégies, synergiques, pouvant contribuer à renforcer le démembrement phénotypique ainsi que la validité nosologique des conduites suicidaires.

➤ Dans une seconde partie, nous exposons la méthode et les résultats des travaux que nous avons mis en œuvre dans ce sens, pour ce qui est de :

- *Notre contribution au démembrement phénotypique des conduites suicidaires.*

Nous présentons d'abord un travail étudiant « l'âge à la première tentative de suicide » comme indice clinique susceptible de contribuer au démembrement de la « maladie suicidaire » (approche dite du « symptôme candidat »). En adoptant la même stratégie, nous

présentons un travail s'intéressant à certains déficits cognitifs (notamment de l'inhibition cognitive) rencontrés chez les patients ayant des antécédents de tentative de suicide. Enfin, après avoir rappelé combien la notion controversée et bien peu étudiée de léthalité pouvait contribuer à renforcer l'hétérogénéité de l'entité « conduites suicidaires », nous explorons l'analyse factorielle d'une échelle de léthalité suicidaire et discutons de la validité de ses facteurs dans leur contribution à la définition de la léthalité.

- Notre contribution à la validation nosologique des conduites suicidaires.

Nous présentons d'abord un travail d'épidémiologie génétique réalisé sur une population de patients bipolaires et nous proposons d'étudier l'agrégation familiale des antécédents de tentatives de suicide et de trouble de l'humeur. Parallèlement, nous exposons un travail réalisé en Martinique sur un échantillon épidémiologique de patients d'origine afro-caribéenne où nous nous interrogeons sur l'impact de l'ethnicité dans l'apparition des conduites suicidaires.

Notre travail de thèse a été conduit à Créteil (94) dans le service de psychiatrie adulte du Professeur Marion Leboyer (INSERM, U 841) et sous sa direction, en étroite collaboration avec le Professeur Frank Bellivier ; y a été menée une partie du recrutement des patients. C'est au sein du service de psychiatrie adulte du Professeur Didier Castelneau à Montpellier (34), sous la direction du Professeur Philippe Courtet (INSERM U888) qu'a été recrutée l'autre partie des patients. Enfin, une partie de notre travail a été réalisée en collaboration avec le Professeur aimé Charles-Nicolas du CHU de Fort de France, au sein du secteur de psychiatrie adulte du Docteur Jean-Daniel Even.

Les analyses statistiques ont toutes été réalisées à Créteil et parfois en collaboration avec l'EA3974, CHU Pitié Salpêtrière, Paris

I. POSITION DU PROBLEME : REVUE DE LA LITTERATURE

A. CONDUITES SUICIDAIRES : HETEROGENEITE DES CONCEPTS

D'une manière générale, en psychiatrie, la description des phénomènes psychopathologiques a précédé de longtemps l'apparition des concepts. Par exemple, dès l'Antiquité, Hippocrate avait posé l'essentiel des descriptions sémiologiques de la mélancolie et de la manie, descriptions qui ne présentent d'ailleurs guère de différences majeures avec celles d'aujourd'hui. Il a fallu attendre le milieu du XIX^{ème} siècle pour en reconnaître les liens étroits qui les unissent en une même maladie (folie circulaire de Falret et folie à double forme de Baillarger) et la fin de ce même siècle pour voir apparaître les premiers concepts étiopathogéniques. De même, la démence précoce de Morel (ou encore vésanique car sans étiologie organique précise) tout comme la classification kræpelinienne des schizophrénies ont été bien antérieures à l'apparition des premiers concepts étiopathogéniques freudiens ou bleulériens.

Pour ce qui concerne le suicide (car la tentative de suicide et l'idéation suicidaire n'ont été que très récemment l'objet d'attention), il semble s'en être produit autrement. Les concepts ont émergé au cours des siècles, se sont souvent confrontés de manière brutale, pour donner naissance, au fil du temps, à des propositions de définitions et de classification étroitement liées aux postulats étiopathogéniques de leurs auteurs. C'est bien la psychiatrie moderne, dans ses efforts de se débarrasser de tout a priori théorique ou étiopathogénique, qui, à défaut de proposer une nomenclature consensuelle, a posé pour la première fois le problème de la complexité phénotypique des conduites suicidaires.

1. Perspective historique

Déjà, dans la littérature de l'Antiquité, les suicides d'Aristote, de Démosthène ou de Caton sont largement commentés : le suicide est alors socialement admis. Les Stoïques le considéraient comme le dernier acte d'un individu libre. Le suicide était également fréquemment commis après une défaite dans une bataille afin d'éviter la capture et les possibles tortures, mutilations ou la mise en esclavage par l'ennemi. Les Juifs de Massada offrent un autre exemple en se suicidant massivement en 74 av. J.C. pour échapper à la mise en esclavage par les Romains. Dans la société romaine, le suicide était un moyen accepté par lequel on pouvait préserver son honneur. Ainsi, Brutus et Cassius, les assassins de Jules César, se suicidèrent suite à la défaite de la bataille de Philippes. Ceux qui étaient jugés pour des crimes capitaux par exemple pouvaient empêcher la confiscation des biens et propriétés familiaux en se suicidant avant la condamnation par le tribunal. On soulignait alors ironiquement que Domitien, l'empereur romain, montrait sa pitié et miséricorde en permettant à un homme condamné de se suicider.

C'est avec l'avènement du Christianisme que le suicide devient un péché mortel contre soi, contre les autres mais aussi contre Dieu. Saint Augustin, au Vème siècle, y fait référence dans le Cité de Dieu pour le fustiger. Au XIIème siècle, la loi canon interdisait au suicidé des funérailles religieuses

Il faut attendre la Révolution pour que l'attitude du corps social change et c'est avec l'avènement de la discipline psychiatrique au début du XIXème siècle, que les aliénistes français médicalisèrent pour la première fois le suicide et en proposèrent trois conceptions. La première, celle d'Esquirol, faisait dépendre tous les suicides d'une aliénation non spécifique. Il reflète l'opinion des psychiatres de son époque lorsqu'il écrit en 1838 : « l'homme n'attente à ses jours que dans le délire, et tous les suicidés sont des aliénés ». La seconde, avancée par Bourdin, reliait tous les suicides à une maladie mentale spécifique : la monomanie suicide. La

troisième enfin, qui l'emportera sous le Second Empire, partageait les suicides entre différentes causes, l'aliénation étant souvent reconnue comme la plus fréquente et parfois noyée au milieu d'un grand nombre de causes. Assez rapidement, les médecins tentèrent de pallier l'absence d'analyse détaillée des motifs de suicides en conjuguant données statistiques et analyses de dossiers d'instruction judiciaire.

Partant du principe que les aliénistes voient dans « toute mort volontaire une manifestation vésanique », le sociologue français Durkheim en déduit que cet angle d'approche réduit à tort l'étiologie du suicide à une « affection individuelle ». Au lieu de partir de l'analyse des motifs présumés du suicide, appuyée ou non par des études sur dossiers, le sociologue annonce d'emblée qu'il ne s'intéresse qu'au taux de suicide et que son analyse statistique l'a conduit à mettre en évidence l'existence de plusieurs catégories de suicides qui correspondraient nécessairement à autant d'attitudes individuelles différentes (Durkheim, 1897). Il est ainsi le tout premier à proposer une typologie du suicide : le suicide égoïste, le suicide altruiste et le suicide anémique. Dans les trois cas, le déterminant essentiel est l'intégration du sujet dans la société, tour à tour peu intégré, trop intégré ou intégré de manière instable.

Dès 1905, Freud pose les bases de la conception psychanalytique du suicide. Il évoque le retournement de l'agressivité contre le moi dans le geste suicidaire, point de départ de ses travaux sur la pulsion de mort. Le modèle du suicide devient alors celui de la mélancolie ; c'est un Autre introjecté qui tue celui qui se suicide.

Sans renier la thèse de Durkheim, le sociologue Halbwachs (Halbwachs, 1930) fait remarquer en 1930 qu'on peut aussi considérer comme facteurs sociologiques les circonstances de l'existence (nous dirions aujourd'hui les « événements de vie »), la maladie mentale, ainsi que le genre de vie ; pour cet auteur, le suicide reste toujours la conséquence de facteurs sociaux, mais ceux-ci s'expriment tantôt par des forces collectives, tantôt revêtent la forme de motivations individuelles.

Le psychologue français Deshaies développe, dans les années 40, des idées intermédiaires entre le courant sociologique durkheimien et la position psychiatrique de l'école d'Esquirol (Deshaies, 1947). Il est le premier à postuler qu'il est nécessaire de ne pas se cantonner au suicide « pathologique » pour n'en étudier tout ce qui s'en approche, y compris les « équivalents suicidaires », même si le sujet n'a pas vraiment conscience de leur rapport avec la recherche de la mort. Ainsi posé, l'enjeu devient d'étudier aussi dans une même optique le suicide, la tentative de suicide, la conduite suicidaire, la situation suicidaire, sans véritable distinction entre le suicidant et le suicidé.

C'est enfin l'historien Baechler, qui dans son ouvrage « les suicides », propose dès 1975, la première classification moderne du suicide (Baechler, 1975). Il distingue onze types de suicides en fonction de leur signification pour le sujet : les suicides escapistes avec la fuite, le deuil et le châtement, les suicides agressifs avec le crime, la vengeance, le chantage et l'appel, les suicides oblatifs avec le sacrifice et le passage, et enfin les suicides ludiques avec l'ordalie et le jeu.

2. Les conceptions actuelles

Depuis une quarantaine d'année, la recherche autour des conduites suicidaires s'est développée de manière multidisciplinaire. La suicidologie est cette discipline qui a pour but d'appréhender non seulement les aspects phénoménologiques des conduites suicidaires, mais aussi ses facteurs de risque, individuels ou conjoncturels, de concevoir et d'évaluer des programmes de prévention, et enfin, compte tenu de ces données, d'individualiser des groupes de population partageant des critères descriptifs, des facteurs de risque et des procédures de prévention et de prise en charge communs.

Shneidman, l'un des tout premiers *suicidologues*, comprend le suicide comme « un acte conscient d'annihilation auto induite, qui doit être appréhendé comme un malaise

multidimensionnel chez un sujet en quête d'aide, qui cherche une issue, et pour lequel l'acte est perçu comme la meilleure solution ». Ainsi, le suicide n'est pas un acte hasardeux, mais il est bien la solution à un problème ou à une crise, qui produit une souffrance intense (Shneidman, 1992).

Selon les conceptions psychiatriques classiques, les conduites suicidaires sont habituellement considérées comme une complication d'un trouble mental, en particulier des troubles de l'humeur. Comme nous l'avons dit, les conduites suicidaires ne font pas l'objet d'un codage autonome dans le DSM-IV et dans l'ICD-10. Dans le DSM-IV elles apparaissent dans les critères de la personnalité borderline : « répétition de comportements, de gestes ou de menaces suicidaires, ou d'automutilations » et dans les critères de l'épisode dépressif majeur : « pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider ». Pour ce qui est de l'ICD-10, « idées de suicide manifestes » appartiennent aux critères de l'épisode dépressif majeur.

Dans une perspective plus psychodynamique, le terme de « crise suicidaire » a été proposé en France au début des années 80 (Quenard & Rolland, 1982). Selon Quenard et Rolland, parler de « crise » à propos du suicide oriente vers la notion d'expérience existentielle, de subjectivité, de rupture ou de remaniement brutal de l'organisation psychique ; elle implique également la possibilité d'une résolution ainsi que la notion de temporalité du processus. Ce concept a largement été développé lors de la Conférence de Consensus sur la crise suicidaire qui s'est tenue à Paris en octobre 2000. Il ne s'oppose d'ailleurs pas aux conceptions psychiatriques classiques, puisqu'il reconnaît le rôle tout à fait majeur des troubles psychiatriques, en particulier de la dépression, dans la survenue de conduites suicidaires.

L'apport des théories cognitivo-comportementales a été important, en particulier avec les travaux de Beck. Ce psychiatre américain souligne, dès le début des années 70, le manque de clarté conceptuelle dans l'étude des comportements suicidaires, avec en particulier une

confusion sémantique et une distinction floue entre les modèles descriptifs et explicatifs du suicide (A. Beck & Greenberg, 1971). Il est l'auteur, nous le verrons plus loin, de nombreux instruments d'évaluation des conduites suicidaires, tant par une approche catégorielle que dimensionnelle, instruments encore largement usités de nos jours.

Si de nombreux auteurs s'accordent pour reconnaître qu'un trouble de l'axe I, par exemple un trouble de l'humeur ou un abus de substance ou qu'un trouble de l'axe II, comme la personnalité borderline, peuvent favoriser le risque suicidaire, ils notent que ces troubles ne peuvent l'expliquer à eux seuls. Ils soulignent donc l'importance, plutôt que de catégoriser les troubles psychiatriques (notamment de la personnalité) de prendre plutôt en compte certains traits de personnalité comme l'agressivité, l'impulsivité, l'anxiété ou la colère. C'est le propos des modèles biodimensionnels (Ekselius, Lindstrom, von Knorring, Bodlund, & Kullgren, 1993).

Quoiqu'il en soit, la plupart des auteurs, indépendamment de leur modèle théorique de référence, reconnaît l'interaction mutuelle de facteurs de vulnérabilité intrinsèques (« nature ») et extrinsèques (« nurture ») dans le déterminisme des conduites suicidaires.

3. Le modèle intégratif de Mann

Le psychiatre américain Mann propose en 1999 son modèle explicatif de « stress diathèse » (Mann, Wateraux, Haas, & Malone, 1999). Il part du principe que le suicide est presque toujours la complication d'un trouble psychiatrique : trouble de l'humeur, schizophrénie, abus de substance, trouble de la personnalité. Il rappelle que, bien heureusement, la très grande majorité des individus présentant un trouble psychiatrique n'ont jamais fait et ne feront jamais de tentative de suicide. De la même manière, le suicide ne peut être considéré comme la simple complication d'une crise personnelle, d'un statut psychosocial particulier ni comme la réponse naturelle ou logique à un stress extrême.

Selon ce modèle, les facteurs de « diathèse », ou encore de vulnérabilité abaissent le seuil suicidaire en réponse à des facteurs de « stress » qui en constituent les facteurs déclenchants. Parmi les facteurs de « stress » associés aux conduites suicidaires, on retrouve les troubles psychiatriques (et leur décompensation aiguë), les abus de substance, certaines pathologies somatiques aiguës, les événements de vie négatifs (rupture sentimentale, perte d'emploi, deuil...), ces facteurs n'étant probablement pas indépendants mais en perpétuelle interaction. Parmi les facteurs de « diathèse », on peut distinguer les facteurs de vulnérabilité génétiques, des facteurs développementaux, certaines maladies chroniques notamment neurologiques (Huntington, épilepsies), les abus de substance, le taux de sérotonine ainsi que des dimensions psychologiques comme le désespoir, la colère, l'impulsivité ou l'agressivité.

La conception de Mann renvoie au second plan certains éléments cliniques spécifiques au cours de troubles psychiatriques aigus, qui étaient jusqu'à présent considérés comme des facteurs de risque prédominants. Dans ces conditions, la présence d'idées délirantes dans la dépression, la coexistence d'attaques de panique, les états mixtes, ne permettent pas d'améliorer le repérage des patients à haut risque de suicide et n'ont que peu d'intérêt en pratique clinique courante (**Fig. 1**).

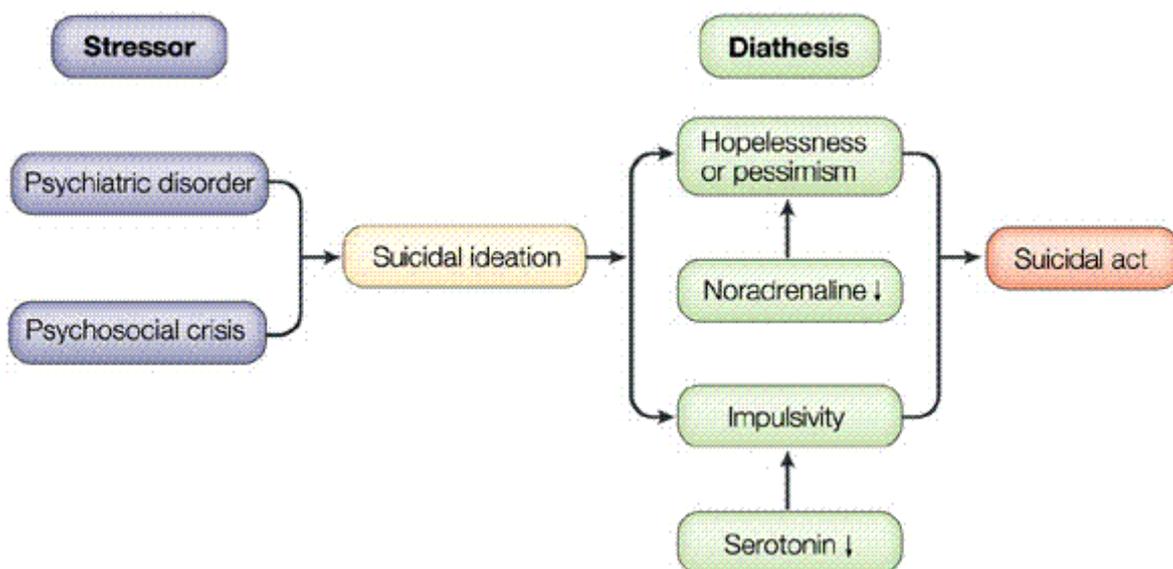


Figure 1 : Modèle « stress-diathèse » de Mann (Mann, 2003)

B. CONDUITES SUICIDAIRES : HETEROGENEITE DES DEFINITIONS

1. Définitions du suicide

Comme le soulignaient Marris et coll., si l'on accepte le postulat que le suicide renvoie à une idéation ou à une motivation suicidaires (des cognitions), à une intentionnalité suicidaire (une émotion), à une menace suicidaire (une verbalisation) et à une mise en acte ou à une tentative de suicide (comportements), il y a alors nécessité de proposer une définition de référence de ce phénomène et, par là même, nécessité de définir toutes les autres cognitions, émotions, comportements qui s'en rapprochent tout en s'en distinguant (Marris, Berman, & Silverman, 2000).

On recense aujourd'hui une quinzaine de définitions classiquement reconnues du suicide, toutes sous-tendues par une vision tantôt sociologique, psychiatrique, psychologique, épidémiologique ou philosophique du phénomène (**Tab 1**). Ces définitions du suicide font toutes référence soit à un acte délibéré d'autodestruction qui conduit à la mort ou bien encore à un acte conscient auto dirigé dans l'intention de mourir ou enfin à un acte volontaire auto infligé mettant la vie en péril et aboutissant à la mort.

Certains auteurs ont pu repérer quatre points clés communs à toutes ces définitions (Marris et al., 2000; Silverman, 2006):

- survenue de la mort
- mise en œuvre d'un acte auto infligé
- intention de mourir
- conscience de la léthalité* de l'acte (de manière passive ou active)

* Nous utilisons l'anglicisme *léthalité* pour parler, ici et par la suite, de la faculté d'une conduite suicidaire à provoquer la mort. Il fait donc également référence aux conséquences somatiques d'une conduite suicidaire en cas d'issue non fatale.

Ils concluent par là même en avançant que l'enjeu majeur si l'on veut définir le suicide de manière univoque et consensuelle consiste à s'atteler aux définitions de l'intentionnalité et de la léthalité, définitions encore bien peu étudiées.

Enfin, un autre point d'achoppement est représenté par le fait que toutes ces tentatives de définitions du suicide, qui mobilisent la communauté scientifique internationale, utilisent, pour leur grande majorité, la langue anglaise. Les va-et-vient inévitables entre la langue anglaise et la langue parlée par les différents auteurs ne peuvent que rendre cette tâche encore plus délicate.

Definitions	Source	Year
All cases of death resulting directly or indirectly from a positive or negative act of the victim himself, which he knows will produce this result.	Emile Durkheim	1897
Suicide is (1) a murder (<i>selbstmord</i>) (involving hatred or the wish-to-kill), (2) a murder by the self (often involving guilt or the wish-to-be-killed), and (3) the wish-to-die (involving hopelessness).	Karl Menninger	1938
All behavior that seeks and finds the solution to an existential problem by making an attempt on the life of the subject.	Jean Baechler	1975
Suicide is a conscious act of self-induced annihilation, best understood as a multi-dimensional malaise in a needful individual who defines an issue for which suicide is perceived as the best solution.	Edwin S. Shneidman	1985
An act with a fatal outcome which the deceased, knowing or expecting a fatal outcome, had initiated and carried out with the purpose of provoking the changes he desired.	World Health Organization	1986
A fatal willful self-inflicted life-threatening act without apparent desire to live; implicit are two basic components—lethality and intent.	Joseph H. Davis	1988
Death, arising from an act inflicted upon oneself with the intention to kill oneself.	Mark L. Rosenberg et al.	1988
Death from injury, poisoning, or suffocation where there is evidence (either explicit or implicit) that the injury was self-inflicted and that decedent intended to kill himself/herself.	Centers for Disease Control (OCDS definition)	1988
Self-initiated, intentional death.	Andre' Ivanoff	1989
The definition of suicide has four elements: (1) a suicide has taken place only if a death occurs, (2) it must be of one's doing, (3) the agency of suicide can be active or passive, and (4) implies intentionally ending one's own life.	David J. Mayo	1992
Suicide is, by definition, not a disease, but a death that is caused by a self-inflicted intentional action or behavior.	Morton Silverman & R. Maris	1995
The act of killing oneself deliberately initiated and performed by the person concerned in the full knowledge or expectation of its fatal outcome.	World Health Organization	1998
Death from injury, poisoning, or suffocation where there is evidence that a self-inflicted act led to the person's death.	S. K. Goldsmith, T. C. Pellmar, A. M. Kleinman, & W. E. Bunney	2002
Fatal self-inflicted self-destructive act with explicit or inferred intent to die. Multiaxial description includes: Method, Location, Intent, Diagnoses, and Demographics.	Institute of Medicine	2002
An act with a fatal outcome which the deceased, knowing or expecting a potentially fatal outcome, has initiated and carried out with the purpose of bringing about wanted changes.	Diego DeLeo et al.	2004

Tableau 1 : Quinze définitions référencées du suicide (Silverman, 2006)

2. Définitions de la tentative de suicide

On imagine bien, face aux difficultés rencontrées pour tenter de définir le suicide, celles qui peuvent concerner les auteurs s'intéressant aux tentatives de suicide.

Classiquement, les termes régulièrement usités de nos jours pour décrire les « actes auto agressifs auto infligés à l'issue non fatale » s'emploient comme suit (Skegg, 2005):

- Attempted suicide (tentative de suicide) : largement usité de nos jours (surtout en Amérique du Nord) pour des épisodes qui comprennent le plus souvent une intentionnalité suicidaire, mais aussi, plus rarement, sans référence à l'intentionnalité ;
- Deliberate self-harm (auto agression délibérée) : usité au Royaume Uni pour tout épisode à l'issue non fatale, quelle que soit l'intentionnalité suicidaire. Usité en Amérique du Nord pour tout comportement automutilatoire, sans intentionnalité suicidaire, surtout s'il est répété ;
- Parasuicide : épisodes à l'issue non fatale, avec ou sans intentionnalité suicidaire (terminologie usitée en Europe) ou alors sans intentionnalité suicidaire. Il faut en exclure les automutilations répétées ;
- Self poisoning or self injury (intoxication volontaire ou blessures auto infligées) : actes autoagressifs quelle que soit l'intentionnalité suicidaire ;
- Self-mutilation (automutilation) : mutilation corporelle sérieuse auto infligée sans intentionnalité suicidaire. Usité en Amérique du Nord pour tout comportement automutilatoire, sans intentionnalité suicidaire, surtout s'il est répété ; c'est alors un synonyme de « deliberate self-harm » ;

Certains auteurs considèrent « l'idéation suicidaire » (élaboration mentale consciente d'un désir de mort, qu'il soit actif ou passif) ou les « équivalents suicidaires » (conduites à risque qui témoignent d'un désir inconscient de jeu avec la mort) comme faisant partie du spectre

des conduites suicidaires et soulignent qu'ils mériteraient autant d'attention que les tentatives de suicide. Enfin, même si cette idée est controversée, il s'avère que peu d'études ne s'y intéressent de nos jours.

En 1999, Kessler et coll. retrouvèrent, au sein d'un échantillon en population générale que 13.5% des individus rapportaient avoir eu des idées suicidaires à un moment de leur vie, 3.9% avaient envisagé de se suicider et 4.6% avaient tenté de se suicider au moins une fois (Kessler, Borges, & Walters, 1999). Parmi ceux ayant tenté de se suicider, 39.3% ont « gravement » tenté de le faire (vie réellement mise en danger), 13.3% ont gravement tenté de le faire mais par des moyens qualifiés de faiblement léthaux, quand il s'agissait, pour 47.3% d'entre eux, d'un « appel à l'aide » sans intentionnalité suicidaire. Les auteurs soulignent alors que près de 50% des personnes ayant rapporté au moins un antécédent de tentative de suicide avaient en réalité présenté un « appel à l'aide » sans intention de mourir.

Meehan et coll. rapportèrent que seulement 10% des tentatives de suicide rapportées comme telles par les patients avaient nécessité une hospitalisation et 20% d'entre elles ont dû faire l'objet d'une attention médicale particulière. L'intentionnalité et la léthalité des 70% restantes demeuraient inconnues au point, pensent les auteurs, de sérieusement compromettre la fiabilité des tentatives de suicide rapportées (Meehan, Lamb, Saltzman, & O'Carroll, 1992). Ce qui fit dire à O'Carroll, dans son travail de revue, que « le terme 'tentative de suicide', pouvant potentiellement définir tellement de choses différentes, risque de ne plus vouloir rien dire du tout » (O'Carroll et al., 1996).

L'emploi de multiples définitions pour décrire les « actes auto agressifs auto infligés à l'issue non fatale » conduit donc à une véritable confusion tant linguistique que théorique, clinique et opérationnelle (**Tab.2**)

SOME ALTERNATIVE DEFINITIONS OF NONFATAL SELF-HARM BEHAVIORS

WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide (Platt et al., 1992)

An act with nonfatal outcome, in which an individual deliberately initiates a nonhabitual behavior that, without intervention from others, will cause self-harm, or deliberately ingests a substance in excess of the prescribed or generally recognized therapeutic dosage, and which is aimed at realizing changes which the subject desired via the actual or expected physical sequences.

O'Carroll et al. (1996) Definition of Suicide Attempt

A potentially self-injurious behavior with a nonfatal outcome, for which there is evidence (either explicit or implicit) that the person intended at some (nonzero) level to kill himself/herself. A suicide attempt may or may not result in injuries.

National Strategy for Suicide Prevention (2001) Definition of Suicide Attempt

A potentially self-injurious behavior with a nonfatal outcome, for which there is evidence that the person intended to kill himself or herself; a suicide attempt may or may not result in injuries.

National Strategy for Suicide Prevention (2001) Definition of Suicidal Act

A potentially self-injurious behavior for which there is evidence that the person probably intended to kill himself or herself; a suicidal act may result in death, injuries, or no injuries.

Goldsmith et al. (2002) Definition of Suicide Attempt

A nonfatal, self-inflicted destructive act with explicit or inferred intent to die. (Note: important aspects include the frequency and recency of attempt(s), and the person's perception of the likelihood of death from the method used, or intended for use, medical lethality, and/or damage resulting from method used, diagnoses, and demographics).

Hawton et al. (2003) Definition of Deliberate Self-Harm

Deliberate self-harm includes nonfatal self-poisoning and self-injury, irrespective of motivation.

DeLeo et al. (2004) Definition of Nonfatal Suicidal Behavior (with or without injuries)

A nonhabitual act with nonfatal outcome that the individual, expecting to, or taking the risk, to die or to inflict bodily harm, initiated and carried out with the purpose of bringing about wanted changes.

American Association of Suicidology/SPRC (2006) Definition of Suicide Attempt

A potentially self-injurious behavior with a nonfatal outcome, for which there is evidence that the person had the intent to kill him/herself, but failed, was rescued or thwarted, or changed one's mind. A suicide attempt may or may not result in injuries.

American Association of Suicidology /SPRC (2006) Definition of Deliberate Self-Harm

Intentional self-injurious behavior where there is no evidence of intent to die. DSH includes various methods by which individuals injure themselves, such as self-laceration, self-battering, taking overdoses, or exhibiting deliberate recklessness.

Tableau 2 : Définitions référencées pour décrire les « actes auto agressifs auto infligés à issue non fatale »(Silverman, 2006)

L'ambiguïté du terme « tentative de suicide » ne concerne pas seulement les tentatives de suicide rapportées par les patients. Wagner et coll. ont soumis 10 vignettes cliniques d'adolescents ayant présenté un comportement auto agressif à la perspicacité de 14 suicidologues « experts » et 59 psychiatres afin qu'ils déterminent si oui ou non, ce comportement était, à leur avis, une tentative de suicide (Wagner, Wong, & Jobes, 2002). La

moitié des psychiatres se sont vus remettre au préalable la définition standardisée de la tentative de suicide énoncée par O'Carroll (O'Carroll et al., 1996). La fidélité inter juges était très mauvaise au sein des 3 groupes : psychiatres en possession de la définition, psychiatres sans la définition et suicidologues « experts », ainsi qu'entre les groupes. Il est apparu par ailleurs que les psychiatres accordaient plus d'importance à l'intentionnalité suicidaire que les suicidologues. Les auteurs soulignent enfin que c'est sans doute la balance entre perception de la léthalité et perception de l'intentionnalité qui est la cause de ces disparités inter juges.

Tout comme cela avait déjà été souligné pour ce qui concerne la définition du suicide, c'est bien toujours les notions de léthalité et d'intentionnalité qui concourent à rendre la définition de l'entité « tentative de suicide » aussi complexe. Tant qu'elles ne seront pas mieux explicitées, il demeurera impossible de repérer efficacement qui de nos patients rapportent effectivement des antécédents de tentatives de suicide. Il apparaît donc bien difficile de mettre en œuvre une quelconque stratégie efficace et spécifique au sein de tel ou tel groupe à risque s'ils n'arrivent pas à être clairement identifiés comme tels.

3. La Tour de Babel

Si nous acceptons l'idée qu'il n'existe toujours pas, à ce jour, de définition valide des conduites suicidaires, nous comprenons alors pourquoi il existe autant de synonymes et d'euphémismes pour les qualifier. On comprend aussi pourquoi O'Carroll et coll. (O'Carroll et al., 1996) qualifient la suicidologie de véritable Tour de Babel.

Silverman (Silverman, 2006) s'est récemment attelé à recenser dans la littérature scientifique les différents termes usités pour qualifier les conduites suicidaires (**Tab.3**). Il fustige également le terme *suicidalité*, si largement employé de nos jours, ne comprenant pas que tant

d'auteurs s'autorisent la combinaison autour d'un seul même mot, de patterns aussi différents que idéation, propension, intentionnalité, menaces, planification et tentative.

SYNONYMS FOR SUICIDAL IDEATION	SYNONYMS OF THREAT OR GESTURE
CONSIDERING SUICIDE CONTEMPLATING SUICIDE FLEETING THOUGHTS OF SUICIDE MORBID RUMINATIONS PRONE TO SUICIDE SUICIDAL FLASHES SUICIDAL IDEOLOGY SUICIDAL PREOCCUPATIONS SUICIDAL THOUGHTS	INSTRUMENTAL SUICIDE-RELATED BEHAVIOR METASUICIDE PERISUICIDAL BEHAVIOR PSEUDOSUICIDAL BEHAVIOR SELF-CUTTING SELF-INJURY SELF-MUTILATION SUICIDAL ACTING OUT SUICIDE MANIPULATION SUICIDIFORM BEHAVIOR
Synonyms for Suicidal Intent Death Wish State of Suicidality Suicidal Attitude Suicidal Hope Suicidal Inclinations Suicidal Tendencies Suicide Desire Suicide Wish Unrelenting Preoccupation with Suicide	Synonyms for Suicidal Attempt Aborted Suicide Attempt Non-Lethal Suicide Attempted Suicide Parasuicide Courting Death Resurrected Suicide Cry for Help Risk-Taking Behavior Death Rehearsals Self-Assaultive Behavior Death Seeker Self-Destructive Behavior Deliberate Self-Harm Self-Directed Violence Expression of Suicidality Self-Harm Behavior Failed Attempts Self-Inflicted Behavior Failed Completion Self-Initiated Behavior Instrumental Suicide-Related Behavior Self-Injurious Behavior Life-Threatening Behavior Self-Mutilative Behavior Near Fatal Suicide Attempt Suicidal Episode Near Lethal Attempt Suicidal Manipulation Near Lethal Completion Suicidal State Near Lethal Self-Harm Suicide Moment Near Miss Attempt Suicide Rehearsals Non-Lethal Self-Injurious Act Suicide-Related Behavior
Synonyms for Suicide Accidental Death/Suicide Lethal Suicide Attempt Committed Suicide Miscalculation Completed Suicide Rational Suicide Death by One's Own Hand Self-Inflicted Suicide Ending One's Life Self-Murder Failed Attempt Self-Slaughter Fatal Repeater Subintentional/Subintended Death Fatal Suicidal Behavior Successful Attempt Fatal Suicide Successful Suicide Fatal Suicide Attempt Suicidal Execution Hastened Death Suicide Victim Intentional Self-Murder Intentional Suicide Unintentional Suicide Killing Oneself	

Tableau 3 : Termes usités pour qualifier les conduites suicidaires dans la littérature scientifique (Silverman, 2006)

Enfin, il existe toute une terminologie, couramment utilisés dans la littérature scientifique, pour qualifier ou quantifier les termes précédemment définis. :

- absent, minime, léger, modéré, sévère, extrême ;
- bas, moyen, élevé ;
- présent, absent ;
- actif, passif ;
- aigu, chronique ;
- direct, indirect ;
- inaugural, répété ;
- persistant, occasionnel ;
- grave, non grave...

Tous ces attributs sont alors, dans le meilleur des cas, définis par leurs auteurs (mais encore une fois avec une grande variabilité entre les auteurs), et dans la plupart des cas, pas définis du tout.

Au final, les conduites suicidaires représentent une entité phénotypique complexe hétérogène pour laquelle, proposer une définition valide et consensuelle s'avère être une entreprise des plus délicates. Il faut tout d'abord rappeler, que la suicidologie est une discipline hybride, qui trouve ses fondements dans des champs aussi variés que la psychiatrie, la psychologie, la sociologie, la philosophie pour ne citer qu'eux. Chaque discipline possède son propre vocable, ses propres concepts et théories et, le plus souvent, sa propre audience. De plus, si la langue anglaise est aujourd'hui la langue de l'échange scientifique, c'est bien le suicidologue non anglophone qui pourra le déplorer en premier ; les traductions parfois délicates de concepts ou de termes formulés en anglais risquent bien d'exacerber la complexité de la tâche. Enfin, et c'est peut-être encourageant, il semblerait que ce soit bien

l'intentionnalité et la léthalité, qui rendraient la définition difficile à formuler. Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que s'atteler désormais à mieux les caractériser, permettrait peut-être de définir avec plus d'acuité les conduites suicidaires.

C. CONDUITES SUICIDAIRE : HETEROGENEITE DES CLASSIFICATIONS

La critériologie des conduites suicidaires a longtemps été source de frustration, frustration bien évidemment à la hauteur de celle rencontrée lors des efforts entrepris pour tenter de les définir. Le chercheur qui entreprend une étude sur les conduites suicidaires est rapidement confronté à des choix de critères d'inclusion. Ne doit-il inclure que des patients ayant effectivement tenté de mourir, ou alors doit-il également considérer ceux qui présentaient une idéation suicidaire? Doit-il en exclure certains en raison de diagnostics psychiatriques particuliers (le patient schizophrène en proie à une injonction suicidaire hallucinatoire) ? L'intentionnalité doit-elle être un critère de sélection ? Pourra-t-il raisonnablement entreprendre ses travaux s'il doit retenir, comme critère d'inclusion, les résultats étendus d'une brillante analyse en cluster ? La frustration gagne également le lecteur d'articles scientifiques car il doit pouvoir apprécier le caractère généralisable de tels résultats sur tel ou tel sous-groupe de patients. Les tentatives de classification se sont multipliées depuis plus d'un siècle. Cependant, ces tentatives se sont montrées à la fois valides, dans le sens où elles semblaient effectivement décrire les phénomènes que leur auteur voulait appréhender, mais encore une fois, particulièrement inconsistantes d'un auteur à l'autre.

1. Les classifications théoriques

Comme nous l'avons déjà dit, les premières tentatives de classification consistaient essentiellement en des formalisations rationnelles (non statistiques) de théories sociologiques pour tenter d'expliquer des résultats épidémiologiques ou encore pour proposer des modèles explicatifs à partir d'expériences cliniques. Durkheim qui explora les fondements sociologiques du suicide en proposa trois types : le suicide altruiste, égoïste et anémique (Durkheim, 1897). Neuringer, dans la même lignée, étendit cette classification à 12 sous-types : pour exemple, le suicide psychotique, le suicide accidentel, la menace suicidaire et la pensée suicidaire (Neuringer, 1962). Shneidman a proposé plusieurs tentatives de classification, à chaque fois sous un angle d'appréhension différent. Par exemple, il a décrit quatre orientations par rapport à la mort (intentionnel, subintentionnel, contrintentionnel et non intentionnel) et trois types de suicides accomplis (égotique, diadique et agénératique) (Shneidman, 1968). Devries entreprit l'une des premières tentatives de classification des conduites suicidaires qui prenne en considération la nature de la conduite (idéation suicidaire, menace suicidaire, tentative de suicide, suicide) tout en tenant compte du statut psychologique du patient (perturbé versus non perturbé) et la présence ou l'absence d'antécédent de tentatives de suicide (Devries, 1968). Il proposa alors 10 sous-types « indépendants » de conduites suicidaires. On rappelle que Baechler présenta un système composé de quatre types majeurs de suicides (escapiste, agressif, oblatif et ludique) chacun découpé en deux à quatre sous-types (Baechler, 1975). Pokorny (Pokorny, 1974) fit une célèbre revue de la littérature concernant les modèles de classification des conduites suicidaires incluant celles de Durkheim, Shneidman, Schmidt et Dorpat (Dorpat, 1963; Durkheim, 1897; Schmidt, O'Neal, & Robins, 1954; Shneidman, 1968). Enfin, le Comité pour les Classifications et les Nomenclatures du National Institute of Mental Health (NIMH), sous l'impulsion de Beck, suggéra en 1974 un modèle comprenant « les suicidés », « les suicidants » et « les

suicidaires », chacun pondérés par l'évaluateur en fonction du degré de léthalité, d'intentionnalité, de circonstances favorisantes et du moyen employé (A. Beck, Resnik, & Lettieri, 1974) (**Tab.4**). Cette approche catégorielle, bien qu'elle pose le postulat théorique tout à fait contestable que tentative de suicide et suicide accompli représentent deux entités distinctes, a constitué une avancée décisive en matière d'évaluation des conduites suicidaires, dépassant les positions jusqu'alors purement psychiatriques ou sociologiques (Pokorny, 1974).

Classification of Suicidal Behaviors	
I.	<i>Completed suicide (CS)</i>
a.	Certainty of rater (1-100%)
b.	Lethality (medical danger to life) (zero, low, medium, high)
c.	Intent (to die) (zero, low, medium, high)
d.	Mitigating circumstances (confusion, intoxication, etc.)
e.	Method (not an ordinal scale)
II.	<i>Suicide attempt (SA)</i>
a.	Certainty of rater (1-100%)
b.	Lethality (medical danger to life) (zero, low, medium, high)
c.	Intent (to die) (zero, low, medium, high)
d.	Mitigating circumstances (zero, low, medium, high)
e.	Method (not an ordinal scale)
III.	<i>Suicide ideas (SI)</i>
a.	Certainty of rater (1-100%)
b.	Lethality (medical danger to life) (undetermined, low, medium, high; refers to consequences if life-threatening plan were to be carried out)
c.	Intent (to die) (zero, low, medium, high)
d.	Mitigating circumstances (zero, low, medium, high)
e.	Method (multiple methods may be listed. In some cases the method may be unknown. Not an ordinal scale)

Tableau 4 : Classification des conduits suicidaires selon Beck (A. Beck, H. Resnik et al., 1974)

2. Les classifications empiriques

Elles constituent une « deuxième génération » de classifications et s'évertuent à classer les conduites suicidaires à partir de données empiriques issues de la production scientifique en relation avec le suicide et les tentatives de suicide. Pour exemple, Hankoff analysa les informations recueillies au sein d'une population de 151 patients ayant fait une tentative de suicide et proposa une division en trois catégories : les « stress attempters » (réponse explosive en rapport avec un stress minime), les « crisis attempters » (en réponse à une situation insoluble ou une maladie en phase terminale par exemple) et les « disorder attempters » pour qui il n'y a pas de doute quant à l'implication de leur psychopathologie sur la genèse de leur geste (Hankoff, 1979).

Après avoir passé en revue plusieurs travaux, dont ceux de Kreitman et d'Ellis (Ellis, 1988; Kreitman, 1977), Marris et coll. (Marris, Berman, Maltsberger, & Yufit, 1992) proposèrent une nouvelle classification multiaxiale. Le cotateur doit dans un premier temps repérer si l'événement correspond à un suicide accompli, à une tentative de suicide, à une idéation suicidaire, à une conduite suicidaire mixte ou incertaine ou enfin à un comportement autodestructeur indirect. Dans un second temps, il convient d'attribuer au phénomène retenu, et au sein de chaque axe, le qualificatif « fuite », « vengeance », « altruiste », « prise de risque » ou « combiné ».

Dans leur article célèbre, O'Carroll et coll. (O'Carroll et al., 1996) mettent en garde contre la confusion existante entre classification et nomenclature. Par *nomenclature*, il faut entendre « ensemble de termes logiquement définis et communément compris » alors qu'une *classification* consiste en un arrangement systématique d'items dans des catégories, puis des sous-catégories, définies selon au moins une théorie explicative ayant une valeur scientifique. Ils avancent également que tant que nos connaissances sur les conduites suicidaires demeureront imparfaites (étiopathogénie, biologie), aucune classification ne sera

raisonnablement envisageable. Dans cette attente, une nomenclature valide permettrait une meilleure communication entre cliniciens, chercheurs et épidémiologistes, et de ce fait permettrait la production de résultats scientifiques plus robustes tout comme l'élaboration d'interventions cliniques plus efficaces. Ils proposèrent donc la première nomenclature des conduites suicidaires (Tab.5)

TERMS FOR SUICIDE-RELATED BEHAVIORS			INTENT TO DIE FROM SUICIDE ¹	INSTRUMENTAL THINKING	OUTCOME		
					No injury	Nonfatal injury	Death
SUICIDE-RELATED BEHAVIOR	INSTRUMENTAL BEHAVIOR	Instrumental Suicide-related behavior				
		-with injuries	No	Yes		√	
		-without injuries	No	Yes	√		
		-with fatal outcome ²	No	Yes			√
	SUICIDAL ACTS	Suicide attempt				
		-with injuries	Yes	+/-		√	
		-without injuries	Yes	+/-	√		
		Completed suicide	Yes	+/-			√

¹Conscious intent to ends one's life through the suicidal behavior.

²Note that a fatal outcome of instrumental behavior is properly considered accidental death, since by definition there is no intent to die from suicide

Tableau 5 : Nomenclature pour les conduites suicidaires selon O'Carroll (O'Carroll et al., 1996)

Plus récemment, Marusic proposa une nouvelle nomenclature encore plus extensive, où même l'appel à l'aide et l'euthanasie trouvent leur place (Marusic, 2004) (**Tab.6**).

	THINKING	ACT	ACT RESULTING IN DEATH
Suicideless state	no	no	no
Suicideless death	no	no	yes
Suicidal ideation	yes	no	no
Suicide attempt	yes	yes	no
Call for help or DSH	no	yes	no
DSH with fatal outcome	no	yes	yes
Completed suicide	yes	yes	yes
Euthanasia	yes	no	yes

Eight combinations – two nonsuicidal states (suicideless state and suicideless death) and six different more or less suicidal states (suicidal ideation, attempt, deliberate self-harm (DSH) with or without fatal outcome, and completed suicide and euthanasia) based on a division of three crucial components of the suicidal act: thinking about taking his or her life (yes or no), acting in this direction (yes or no), and resulting in death (yes or no).

Tableau 6 : Nomenclature selon Marusic (Marusic, 2004)

Au total, même si la classification des conduites suicidaires reste un objectif à atteindre, tous les auteurs s'accordent à dire qu'il convient pour l'instant de proposer une nomenclature. D'ailleurs, toute bonne classification ne se construit qu'à partir d'une nomenclature valide. Même si elles donnent parfois l'illusion de l'existence d'entités homogènes, alors que les phénomènes qu'elles décrivent sont bien plus complexes et intriqués, elles ont le mérite d'être débarrassées de tout a priori théorique ou étiologique. Leur autre écueil est représenté par le fait que certaines de leurs catégories doivent très probablement englober des phénomènes qui ne trouvent leur place dans aucune des catégories proposées. Néanmoins, elles représentent un outil indispensable pour l'avancée de la recherche en suicidologie car, si le phénotype « conduite suicidaire », comme on a pu le voir, est hétérogène, les facteurs étiopathogéniques des conduites suicidaires le sont tout autant, et

seule une nomenclature valide, reconnue et usitée permettra de les discriminer convenablement. Enfin, il faut déplorer que les quelques efforts entrepris pour développer des nomenclatures n'aient été que peu gratifiés à ce jour. En effet, si tous les suicidologues s'accordent pour en reconnaître leurs qualités, leur utilisation demeure tout à fait insuffisante. Comme le souligne Marusic, peut-être sont-elles encore d'une utilisation trop complexe et fastidieuse pour les chercheurs ; c'est pourquoi il avance que les travaux doivent plus que jamais se poursuivre dans ce domaine.

3. Conduites suicidaires violentes ou non violentes : la première vraie classification ?

Dès 1976, Asberg et al signalaient que des patients déprimés unipolaires, ayant des taux bas, dans le liquide céphalorachidien (LCR), d'acide 5 hydroxy-indole-acétique (5-HIAA), catabolite de la sérotonine, avaient des antécédents de conduites suicidaires significativement plus importants que les déprimés présentant des taux plus élevés. De plus, les méthodes employées étaient significativement plus violentes chez les patients présentant des taux bas (Asberg, Traskman, & Thoren, 1976). Les moyens violents observés étaient alors la noyade, la pendaison, les armes à feu, les armes blanches et la défenestration, moyens baptisés par la suite « critères de Asberg » (Traskman, Asberg, Bertilsson, & Sjostrand, 1981). De très nombreuses études devaient par la suite confirmer ces résultats aussi bien pour les tentatives de suicide que pour le suicide (études post mortem) et ce, de manière transnosographique (Lester, 1995; Stein, Hollander, & Liebowitz, 1993).

Par ailleurs, il a été prouvé que les sujets déprimés ou ayant un trouble de la personnalité, qui ont des antécédents de conduites suicidaires présentent une réponse diminuée à l'administration d'un agent pro sérotoninergique, la fenfluramine (Coccaro, 1992; Coccaro et al., 1989). Plus la tentative de suicide a un caractère violent, plus la réponse au test à la

fenfluramine est basse (Mann & Malone, 1997; Mann, McBride, Malone, DeMeo, & Keilp, 1995).

Pandey et al. rapportent enfin que l'augmentation des récepteurs à la sérotonine 5-HT_{2A} plaquettaires chez les suicidants est corrélée au caractère violent de la tentative de suicide la plus récente (Pandey, Pandey, Janicak, Marks, & Davis, 1990).

Au total, trois différents indices de la fonction sérotoninergique semblent être corrélés aux conduites suicidaires indépendamment du diagnostic psychiatrique et ce, d'autant que la conduite suicidaire est violente : le taux céphalo-rachidien de 5-HIAA, la réponse au test à la fenfluramine et la liaison aux récepteurs 5-HT_{2A} plaquettaires.

La classification des conduites suicidaires en fonction des critères de Asberg représente peut-être la seule vraie classification valide dans le sens retenu par O'Carroll (O'Carroll et al., 1996). Elle s'appuie en effet sur un critère de validité externe, en l'occurrence des paramètres biologiques, qui se sont avérés particulièrement robustes au fil des années et des études. On peut simplement regretter, du moins pour notre propos, que certaines de ces études, aient tantôt retenu les critères de Asberg tantôt le terme de « high lethality suicide attempts » (qui sont au demeurant en grande majorité violentes) pour qualifier les conduites suicidaires. Cette confusion terminologique, comme on l'a vu plus haut, a peut-être affaibli la validité d'une telle classification.

4. Caractérisation dimensionnelle

Conjointement à l'approche catégorielle des conduites suicidaires, de nombreux instruments d'évaluation dimensionnelle ont vu le jour ces quarante dernières années.

Ces instruments ont historiquement été créés dans un souci de dépistage et de prédiction du risque suicidaire au sein de populations à risque (le plus souvent ayant des antécédents personnels de tentatives de suicide ou en état de « crise suicidaire »). Ils évaluent alors la

présence de facteurs de risque sociodémographiques, cliniques ou environnementaux, précédemment identifiés comme tels. Les tout premiers instruments consistaient en de simples « check-lists » de facteurs de risque et ont rapidement laissé la place à des instruments plus élaborés ayant fait l'objet d'études de validité (Garrison, Lewinsohn, Marsteller, Langhinrichsen, & Lann, 1991).

Parallèlement, de nombreux auteurs se sont intéressés, dès le début des années 70, à certaines dimensions de personnalité comme l'impulsivité, l'agressivité ou le désespoir, ayant bien repéré que, même si peu spécifiques, elles paraissaient tout à fait liées aux conduites suicidaires. Cette démarche a rapidement été récompensée par l'avènement de la psychiatrie biologique qui a vite contribué, grâce à des découvertes majeures, à lui apporter une validité certaine.

Enfin, face aux difficultés que rencontraient les suicidologues à se mettre d'accord sur un phénotype « conduite suicidaire » valide et consensuel, de nombreux auteurs ont alors décidé de mettre de côté toute approche catégorielle pour ne s'intéresser qu'à certaines sous dimensions de ce phénotype, comme l'intentionnalité ou la léthalité. Ces évaluations se sont progressivement imposées auprès des chercheurs pour contribuer de manière efficace à en démembrer l'hétérogénéité phénotypique tout en permettant de repérer les individus dits « à risque ».

Au total, environ une vingtaine d'échelles d'évaluation des conduites suicidaires existent à l'heure actuelle, chacune mesurant un aspect particulier de la suicidalité comme l'idéation suicidaire, l'intentionnalité ou la léthalité (Range & Knott, 1997).

Les premiers instruments

Les premières évaluations consistaient en de simples « check-lists » de variables démographiques associées à un risque accru de conduites suicidaires. Ce fut le cas par

exemple de la « Scale for Predicting Subsequent Suicidal Behavior » (SPSSB) qui comportait six items en oui/non : diagnostic de sociopathie, alcoolisme, antécédent d'hospitalisation en psychiatrie ou de contact avec un psychiatre, antécédent de tentative de suicide et éloignement d'avec la famille (Buglass & Horton, 1974). Dans le même esprit, la « Los Angeles Suicide Prevention Center Suicide Potential Scale » (LA-SPC), incluait 10 items tant démographiques que descriptifs (Farberow, Helig, & Litman, 1968). Apparurent ensuite des questionnaires plus élaborés comme le « Inventory of Potential Suicide » (IPS) qui comporte 19 items « sociaux » et 50 items « cliniques », chacun cotés de 0 (pas de problème) à 4 (problème sévère) (Zung, 1974).

Ces tout premiers instruments sont quasiment tombés dans l'oubli en grande partie du fait de l'absence d'études de validité sérieuses.

Instruments plus récents

Ils se caractérisent par le fait que leur validité et leur fiabilité ont fait l'objet d'études métrologiques rigoureuses. Ils comportent tous des sous scores correspondant à des propositions de sous dimensions par leurs auteurs, chaque item étant individuellement coté sur une échelle de gravité. On distingue : a) les hétéro questionnaires d'évaluation suicidaire, b) les auto questionnaires d'évaluation suicidaire, c) les auto questionnaires évaluant les raisons pour ne pas se suicider (ou raisons de vivre), d) les instruments d'évaluations pour enfants et adolescents et e) les instruments relatifs à des évaluations particulières.

a) Les hétéro questionnaires d'évaluation suicidaire

- *Scale for Suicide Ideation (SSI)* (A. T. Beck, Kovacs, & Weissman, 1979)

A la fois instrument clinique et de recherche, cette échelle à 19 items est particulièrement utilisée de nos jours ; ses propriétés métrologiques robustes ont été

largement documentées. Elle est constituée de 3 facteurs : *désir de mort actif*, *désir de mort passif* et *préparation*. Elle a montré sa validité à pouvoir discriminer des patients hospitalisés après conduite suicidaires de patients dépressifs non suicidaires. Elle aurait cependant une faible validité prédictive des conduites suicidaires.

- *Modified Scale for Suicide Ideation (SSI-M)* (I. W. Miller, Norman, Bishop, & Dow, 1986)

Echelle de 18 items, d'utilisation largement répandues et aux bonnes propriétés métrologiques, elle est l'adaptation de la précédente pour usage par des paramédicaux.

- *Suicide Intent Scale (SIS)* (A. Beck, Schuyler, & Herman, 1974)

Très utilisée en recherche et aux bonnes propriétés métrologiques, ses auteurs distinguent plusieurs facteurs : *attitude envers la tentative de suicide*, *préparation*, *précaution contre une intervention* et *découverte*. Elle a également fait l'objet de nombreuses analyses factorielles. Elle dispose d'une bonne validité pour discriminer suicidants et possibles suicidés et, récidivistes et non récidivistes. Ses scores sont corrélés avec ceux de la SSI.

- *Risk Rescue Rating Scale (RRRS)* (Weisman & Worden, 1972).

Cette échelle à 10 items a montré de bonnes qualités psychométriques. Ses auteurs ont proposé deux dimensions : *risques encourus* et *possibilité de secours*. Cette échelle n'a jamais l'objet d'analyse factorielle publiée.

- *Lethality of Suicide Attempt Rating Scale (LSARS)* (Smith, Conroy, & Ehler, 1984)

Elle peut être administrée aussi bien par du personnel médical que non médical. Elle a l'avantage de pouvoir évaluer rétrospectivement des tentatives de suicide antérieures. Cependant, ses preuves de validité et de fidélité (inter juges mise à part) n'ont pas été publiées à ce jour.

b) Les auto questionnaires d'évaluation suicidaire

- *Self Rated Scale for Suicide Ideation (SSI-SR)* (A. T. Beck, Steer, & Ranieri, 1988)

Contrairement à la SSI, elle possède une bonne validité prédictive à court terme. Elle a une bonne validité pour discriminer les sujets suicidants des non suicidants.

- *Suicide Behaviors Questionnaire (SBQ)* (M. Linehan, 1981)

Il consiste en quatre questions simples (« avez-vous déjà pensé à vous tuer ? ») cotées de 1 à 6. Cet auto questionnaire, d'utilisation facile et aux bonnes propriétés métrologiques, a vu son intérêt plus en pratique clinique qu'en recherche.

- *Life Orientation Inventory (LOI)* (Kowalchuk & King, 1988)

Cet auto questionnaire peu usité et d'une passation un peu fastidieuse, évalue, en plus de la dimension suicidaire, d'autres dimensions comme l'estime de soi, le surinvestissement ou la « domination affective »

c) Les auto questionnaires évaluant les raisons de vivre

- *Reasons for Living Inventory (RFL)* (M. M. Linehan, Goodstein, Nielsen, & Chiles, 1983)

Il comprend 48 items évaluant les raisons possibles pour ne pas se suicider. Il possède de bonnes qualités métrologiques et a fait l'objet de plusieurs analyses factorielles confirmant 6 sous-dimensions. Cet auto-questionnaire a montré une bonne validité pour discriminer suicidaires et non suicidaires ainsi que suicidaires et suicidants.

- *Brief Reasons for Living Inventory (RFL-B)* (Ivanoff, Jang, Smyth, & Linehan, 1994)

d) Les instruments d'évaluations pour enfants et adolescents

- *Suicide Probability Scale (SPS)* (Cull & Gill, 1982)
- *Suicidal Ideation Questionnaire (SIQ)* (Reynolds, 1987)
- *Multi-Attitude Suicide Tendency Scale (MAST)* (Orbach et al., 1991)
- *Fairy Tales Test (FT)* (Orbach, Feshbach, Carlson, Glaubman, & Gross, 1983)

e) Les instruments relatifs à des évaluations particulières

- *Suicide Opinion Questionnaire (SOQ)* (Domino, Moore, Westlake, & Gibson, 1982)

L'originalité de ce questionnaire réside dans le fait qu'il évalue plus les conceptions et connaissances que peut avoir un individu sur les conduites suicidaires que les conduites suicidaires elles-mêmes. Il demeure cependant peu usité en raison de propriétés métrologiques encore floues.

- *Suicide Lethality Scale (SLS)* (Holmes & Howard, 1980)

De la même manière que le SOQ, cet instrument soumet des affirmations autour du suicide à un individu pour en apprécier son évaluation.

- *Suicide Intervention Response Inventory (SIRI)* (Neimeyer & MacInnes, 1981)

Cet instrument propose 25 assertions pouvant être formulées par un individu suicidaire demandant de l'aide par téléphone ; il est lors demandé au proposant de coter en vrai/faux les différentes réponses qu'un professionnel pourrait y apporter.

Bien que relativement valides, ces deux instruments n'ont trouvé que peu d'utilité en matière de recherche.

5. Apport des guidelines et des recommandations officielles

Il peut paraître intéressant, même si ces différents exercices de style (guidelines, conférence de consensus, recommandations) n'ont pas pour vocation première de contribuer à la caractérisation phénotypique des conduites suicidaires, d'observer comment ils proposent de définir, d'identifier et d'évaluer les conduites suicidaires. Indépendamment de leurs qualités ou défauts, ils sont largement répandus au sein de la communauté médicale et ont certainement un impact tant qualitatif que quantitatif sur le repérage et l'évaluation des conduites suicidaires.

Guidelines de l'American Psychiatric Association

Dans ses guidelines élaborées en 2003, l'American Psychiatric Association consacra son premier chapitre à la définition et à l'évaluation du patient présentant des conduites suicidaires (APA, 2003). Les chapitres suivants traitent alors de l'évaluation du risque suicidaire, de la conduite thérapeutique et des recommandations aux cliniciens.

L'APA propose au préalable de se mettre d'accord sur quelques définitions et préconise de se référer à l'article de O'Carroll (O'Carroll et al., 1996) pour de plus amples précisions (**Tab.**

7). Il est d'emblée précisé que l'évaluation des patients suicidaires est un processus toujours en cours d'étude et qui fait appel à de nombreuses notions interconnectées.

Enfin, l'APA propose une évaluation multiaxiale (**Tab.8**) au cours de laquelle les compétences du clinicien sont mises en avant. L'emploi d'échelles standardisées est fortement déconseillé et il est recommandé de les utiliser uniquement comme un appoint et pas comme un outil d'évaluation.

- **Suicide**—self-inflicted death with evidence (either explicit or implicit) that the person intended to die.
- **Suicide attempt**—self-injurious behavior with a nonfatal outcome accompanied by evidence (either explicit or implicit) that the person intended to die.
- **Aborted suicide attempt**—potentially self-injurious behavior with evidence (either explicit or implicit) that the person intended to die but stopped the attempt before physical damage occurred.
- **Suicidal ideation**—thoughts of serving as the agent of one's own death. Suicidal ideation may vary in seriousness depending on the specificity of suicide plans and the degree of suicidal intent.
- **Suicidal intent**—subjective expectation and desire for a self-destructive act to end in death.
- **Lethality of suicidal behavior**—objective danger to life associated with a suicide method or action. Note that lethality is distinct from and may not always coincide with an individual's expectation of what is medically dangerous.
- **Deliberate self-harm**—wilful self-inflicting of painful, destructive, or injurious acts without intent to die.

A detailed exposition of definitions relating to suicide has been provided by O'Carroll et al.

Tableau 7 : Définitions et termes issus des guidelines de l'APA (APA, 2003)

Current presentation of suicidality

Suicidal or self-harming thoughts, plans, behaviors, and intent
 Specific methods considered for suicide, including their lethality and the patient's expectation about lethality, as well as whether firearms are accessible
 Evidence of hopelessness, impulsiveness, anhedonia, panic attacks, or anxiety
 Reasons for living and plans for the future
 Alcohol or other substance use associated with the current presentation
 Thoughts, plans, or intentions of violence toward others

Psychiatric illnesses

Current signs and symptoms of psychiatric disorders with particular attention to mood disorders (primarily major depressive disorder or mixed episodes), schizophrenia, substance use disorders, anxiety disorders, and personality disorders (primarily borderline and antisocial personality disorders)
 Previous psychiatric diagnoses and treatments, including illness onset and course and psychiatric hospitalizations, as well as treatment for substance use disorders

History

Previous suicide attempts, aborted suicide attempts, or other self-harming behaviors
 Previous or current medical diagnoses and treatments, including surgeries or hospitalizations
 Family history of suicide or suicide attempts or a family history of mental illness, including substance abuse

Psychosocial situation

Acute psychosocial crises and chronic psychosocial stressors, which may include actual or perceived interpersonal losses, financial difficulties or changes in socioeconomic status, family discord, domestic violence, and past or current sexual or physical abuse or neglect
 Employment status, living situation (including whether or not there are infants or children in the home), and presence or absence of external supports
 Family constellation and quality of family relationships
 Cultural or religious beliefs about death or suicide

Individual strengths and vulnerabilities

Coping skills
 Personality traits
 Past responses to stress
 Capacity for reality testing
 Ability to tolerate psychological pain and satisfy psychological needs

Tableau 8 : Caractéristiques évaluées chez un patient présentant des conduites suicidaires selon les guidelines de l'APA (APA, 2003)

Recommandations de l'Agence Nationale de l'Accréditation et de l'Evaluation en Santé (ANAES)

L'ANAES a édité en 1998 des recommandations quant à la prise en charge hospitalière des adolescents après une tentative de suicide. Elle propose dans un premier temps de retenir les définitions suivantes :

- Suicide : mort volontaire.

- Tentative de suicide (TS) : conduite ayant pour but de se donner la mort sans y aboutir.
- Menace de suicide : conduite faisant craindre la réalisation à court terme d'une TS.
- Suicidé : individu qui s'est donné la mort volontairement.
- Suicidant : individu qui a réalisé une TS.
- Suicidaire : individu ayant des idées ou exprimant des menaces de suicide.

Elle préconise ensuite de baser son évaluation des conduites suicidaires selon les critères réunis dans le **tableau 9**.

- **le geste suicidaire** : modalités, intentionnalité, but, facteurs déclenchants, idées suicidaires passées et actuelles, antécédents de TS personnels ou dans l'entourage ;
 - **la santé mentale** : antécédents psychiatriques personnels ou familiaux, modalités de prise en charge, adhésion aux traitements proposés, prise de médicaments psychotropes, prise de drogues, abus d'alcool, abus de tabac ;
 - **la biographie** : maltraitance, abus sexuels, événements entraînant une rupture ou une menace de rupture (en particulier amoureuse), fugues, grossesses, interruptions volontaires de grossesse ;
 - **le mode de vie et l'insertion sociale** : situation familiale, scolaire ou professionnelle, degré et désir d'autonomie, étayage par l'entourage, conduites avec prises de risques (activités ou sports dangereux, relations sexuelles non protégées, conduites violentes), projets scolaires, professionnels et relationnels.
- Bien qu'aucun critère ne soit formellement prédictif, il faut rechercher les éléments faisant craindre une récurrence à court terme de la TS :
- **intentionnalité suicidaire**. On peut s'aider de l'échelle d'intentionnalité suicidaire de Beck pour structurer l'entretien ;
 - **antécédent de TS**, en particulier dans le jeune âge, antécédent de TS dans l'entourage ;
 - **absence de facteur déclenchant explicite** ;
 - **pathologie psychiatrique**, en premier lieu les états dépressifs, particulièrement polymorphes chez l'adolescent ;
 - **abus sexuels, maltraitance** ;
 - **conduites violentes et comportements à risque, prise de drogues, abus régulier d'alcool**.

Tableau 9 : *Caractéristiques évaluées chez un adolescent présentant des conduites suicidaires selon les recommandations de l'ANAES (ANAES, 1998)*

Conférence de consensus : « la crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge »
(FFP, 2000)

Il est intéressant de constater que cette conférence de consensus ne propose pas de définitions préalables des conduites suicidaires. Elle propose néanmoins de définir la notion de « crise suicidaire », sans critériologie particulière d'aide au diagnostic, et rappelle d'emblée qu'elle ne répond à aucune classification nosographique simple.

« Il s'agit d'une crise psychique dont le risque majeur est le suicide. Comme toute crise, elle constitue un moment d'échappement où la personne présente un état d'insuffisance de ses moyens de défense, de vulnérabilité, la mettant en situation de souffrance pas toujours apparente et de rupture. Elle peut être représentée comme la trajectoire qui va du sentiment péjoratif d'être en situation d'échec à l'impossibilité d'échapper à cette impasse, avec élaboration d'idées suicidaires de plus en plus prégnantes et envahissantes jusqu'à l'éventuel passage à l'acte qui ne représente qu'une des sorties possibles de la crise, mais lui confère sa gravité. Elle est un état réversible temporaire, non classé nosographiquement, correspondant à une rupture d'équilibre relationnel du sujet avec lui-même et son environnement, la tentative de suicide en étant une des manifestations possibles. Ce n'est pas un cadre nosographique simple mais un ensemble sémiologique variable en fonction des sujets, des pathologies associées, des facteurs de risque et des conditions d'observation»

D. CONDUITES SUICIDAIRES : UNE ENTITE HETEROGENE NEANMOINS VALIDE ?

1. Pertinence de la question

La production de critères diagnostiques explicites tout comme celles de classifications standardisées telles que l'ICD-10 et le DSM-IV ont profondément modifié la pratique psychiatrique. Elle a permis à de nombreux cliniciens et chercheurs de parvenir à de meilleurs consensus diagnostiques tout en contribuant à améliorer la communication entre eux. On a alors pu assister à d'importants progrès dans des domaines aussi variés que la prévention, le pronostic ou la thérapeutique. L'élaboration de critères diagnostiques et d'instruments d'évaluation toujours plus précis est désormais devenue la règle dans le champ de la recherche en psychiatrie. A présent, les avancées majeures dans des domaines comme les neurosciences ou la génétique ont mis à l'épreuve de nombreux concepts diagnostiques basés le plus souvent sur des a priori théoriques en rapport avec leur étiologie mais aussi avec leur définition (Kendell & Jablensky, 2003).

On comprend donc que la question de la validité de telle ou telle entité diagnostique ainsi que celle des ses critères de définition soit devenu un enjeu majeur. Empruntant à la terminologie issue de la psychométrie, les psychiatres et les chercheurs en psychiatrie se sont d'abord emparés, à juste titre, de notions comme la validité *concourante* ou *prédictive* de certaines catégories diagnostiques ou bien encore la *fidélité interjuge* avec des résultats tout à fait pertinents (encore une fois en termes de communication, de dépistage ou de pronostic). Peu d'auteurs ont alors porté leur intérêt sur la validité qu'on pourrait qualifier de *contenu* de ces catégories diagnostiques, faute de disposer de critères de validité externes. Et, comme le

soulignait Kendell, vouloir privilégier la fidélité conduit à réduire la validité d'un trouble psychiatrique.

Robins et Guze (Robins & Guze, 1970) ont été sans doute les premiers à proposer au début des années 70, des critères formalisés en vue de déterminer la validité d'un diagnostic psychiatrique. Ils ont alors listé 5 critères : 1) description clinique fine incluant des profils symptomatiques, des caractéristiques démographiques et des facteurs de risque, 2) études de laboratoire incluant des tests psychologiques, des résultats radiologiques ou post-mortem, 3) délimitation d'avec d'autres entités syndromiques par le biais de la définition de critères d'exclusion, 4) études prospectives à la recherche de preuves de stabilité diagnostique dans le temps et, 5) études familiales. Ils ont utilisés ces 5 critères pour montrer que « la schizophrénie de bon pronostic n'était pas une schizophrénie atténuée mais une maladie à part entière ». Ces résultats furent d'ailleurs à l'origine de la distinction entre schizophrénie et trouble schizophréniforme dans le DSM-III.

Dans le même sillage, Kendler distingua des « validateurs » dits d'antécédents (agrégation familiales, personnalité prémorbide et facteurs de risque), des « validateurs » dits concourants (tests psychologiques) ainsi que des « validateurs » dits prédictifs (stabilité dans le temps du diagnostic, taux de rechutes et de guérisons, réponse au traitement). Il montra ainsi que la paranoïa constituait une entité nosologique à part entière et qu'elle ne devait plus être considérée comme une forme atténuée de schizophrénie ou comme un sous-type de trouble de l'humeur (Kendler, 1980).

Plus récemment, Andreasen proposa d'ajouter d'autres critères de validité issus d'études de biologie moléculaire et de génétique, de neurochimie, de neuroanatomie, de neurophysiologie et des sciences cognitives (Andreasen, 1995).

Enfin, Kendell, dans un article récent, analyse ces approches de validation en mettant en garde les psychiatres et les chercheurs contre la tentation de vouloir identifier des catégories

diagnostiques trop souvent au mépris d'une approche continue qu'il estime pourtant incontournable ; en effet, de nombreux résultats, issus pour la plupart de la biologie moléculaire, tendent à montrer qu'il n'existe pas de frontières strictes entre les « entités » diagnostiques et qu'il existe de nombreuses zones de chevauchement tant sur le plan étiologique (hétérogénéité génétique et multigénicité par exemple) que phénotypique (exemple des phénocopies). Il recommande donc de rester vigilant à bien distinguer validité et utilité d'un concept diagnostique pour ne pas tomber dans l'écueil de faire passer l'une pour l'autre et permettre ainsi de continuer à contribuer à l'amélioration de nos approches diagnostiques (Kendell & Jablensky, 2003).

Il apparaît donc primordial, dans le champ des conduites suicidaires, de pouvoir recenser tous les corrélats concourant à accroître la validité d'une telle entité syndromique. C'est ce que se proposent de réaliser les chapitres qui suivent. Et il est tout à fait intéressant de constater que ces corrélats, dans leur diversité et leur pertinence, ont pu s'imposer, au fil des décennies, au-delà même de l'hétérogénéité phénotypique de l'entité qu'ils sont censés valider.

2. Corrélats épidémiologiques

a) Epidémiologie du suicide

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à près d'un million le nombre de suicides dans le monde pour l'an 2000. Il est généralement admis que le taux de suicide est probablement sous estimé, notamment du fait de variations dans les méthodes d'évaluation des décès par les professionnels de santé. En comparant le taux de suicide avec les taux de

décès dus à la fois à une cause indéterminée et au suicide, Speechley et Stavraký (1991) ont estimé que le taux moyen de suicides potentiellement sous-estimés était de 17.5% pour les femmes et de 12% pour les hommes (Speechley & Stavraký, 1991).

C'est aux Etats-Unis que l'on retrouve le plus de données épidémiologiques. Les taux de suicide ont fortement varié au cours du XXème siècle. On a pu constater une élévation du taux après la Dépression de 1929 ainsi qu'une diminution du taux lors des deux guerres mondiales. Dans les années d'après-guerre, l'incidence s'est sensiblement stabilisée autour de 12/100 000 habitants. Le suicide représente dans ce pays la 8^{ème} cause de mortalité (Mann, 2002).

En Europe, les chiffres de décès par suicide dans la population générale ont augmenté régulièrement au cours du XXème siècle avec un maximum vers 1982-1984, avec une médiane de 17 suicides pour 100 000 habitants, d'après les données recueillies dans 16 pays (Diekstra, 1996).

En France, le suicide est responsable de 11 000 décès annuels (10660) décès enregistrés en 2003, dont 7940 hommes et 2720 femmes. Cependant, le phénomène de sous déclaration estimé à près de 20% porterait ce nombre aux alentours de 13 000 (Mouquet & Bellamy, 2006). Après un accroissement de la mortalité suicidaire de 38% constatée entre 1975 et 1985, l'incidence du suicide a légèrement diminué depuis le début des années 1990 pour se stabiliser autour de 20 suicides pour 100 000 habitants (**Tab. 10**).

En 2001, l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) a calculé que le nombre d'années potentielles de vie perdues en France par suicide était de 335 pour 100 000 personnes (511 pour les hommes et 160 pour les femmes), soit 8% des années de vie perdues pour cette année-là. A titre de comparaison, les tumeurs malignes représentaient 26% des années de vie perdues en 2001 (Mouquet & Bellamy, 2006).

Le suicide est considéré depuis 1996 comme l'une des dix priorités nationales de santé publique, avec la présentation en 1998 d'un plan de prévention avec les recommandations de l'ANAES (ANAES, 1998), suivi de l'organisation d'une Conférence de Consensus sur la « crise suicidaire » en 2000 (FFP, 2000).

Le taux de suicide varie considérablement d'un pays à l'autre. Il se situe autour de 1/100 000 habitants au Liban, en Syrie et en Egypte pour atteindre les 40/100 000 habitants dans les pays de l'ex Union Soviétique. Depuis près d'un siècle, la Hongrie détient le taux le plus haut du monde. Il est également intéressant de noter que les taux de suicides rapportés au sein d'australien issus de la première génération d'immigrants se rapprochent plus des taux mesurés dans leur pays d'origine que ceux mesurés en Australie (Burvill, Woodings, Stenhouse, & McCall, 1982; Cantor & Neulinger, 2000).

	Tous âges confondus	15-24 ans	25-44 ans	45-74 ans	75 ans et plus
Sexe masculin					
1950-51	26,6	6,5	19,4	49,7	94,5
1973-75	25,0	11,5	21,8	42,0	83,5
1982-84	32,6	16,1	34,6	48,1	116,7
1988-90	30,2	14,5	34,6	42,2	109,4
1991-93	30,0	15,4	36,7	40,8	100,2
1994-96	29,2	14,5	37,1	39,7	91,1
Sexe féminin					
1950-51	7,1	2,7	5,2	13,9	17,9
1973-75	8,7	4,7	7,8	15,3	19,9
1982-84	11,5	4,9	11,9	19,3	28,9
1988-90	10,8	4,4	10,8	18,7	25,6
1991-93	10,4	4,4	11,2	17,2	25,2
1994-96	9,8	4,3	10,7	16,3	20,9

Tableau 10 : Taux de suicide en France pour 100 000 habitants en fonction des années, de l'âge et du sexe (Nizard, Bourgoïn, & De Divonne, 1998)

b) Epidémiologie des tentatives de suicide

L'épidémiologie des tentatives de suicide est confrontée à deux problèmes majeurs : tout d'abord, comme on l'a vu plus haut, celui de sa définition (et donc de son repérage) ainsi que celui de l'accès au réseau de soins.

La plupart des études épidémiologiques ont retenu la définition, certes non consensuelle, suivante : *geste auto agressif intentionnel réalisé dans le but de mourir nécessitant une évaluation ou un traitement médical*. Se pose donc d'emblée le problème de la définition et de la quantification de l'intentionnalité (la définition sus-citée n'apporte aucune consigne d'évaluation), tout comme celle de la léthalité (aucune mention n'y étant faite).

La plus large étude sur la prévalence des troubles psychiatriques en population générale a été menée aux Etats-Unis ; il s'agit de l'Epidemiological Catchment Area (ECA) (Moscicki et al., 1988). Sur l'ensemble de l'échantillon (18 000 individus), 2.9% des sujets ont rapporté le fait qu'ils avaient tenté de se suicider au moins une fois dans leur vie. Pour leur part, Kessler et coll. rapportèrent une prévalence sur la vie entière de 4.6% dans leur étude transversale « national Comorbidity Survey » (Kessler et al., 1999). Selon une étude multicentrique menée dans 9 pays (USA, France, Allemagne, Canada, Porto Rico, Liban, Taiwan, Corée et Nouvelle Zélande), la prévalence des tentatives de suicide serait de 0.7 à 5.9% sur la vie entière (Weissman et al., 1999).

En France, les tentatives de suicide seraient au nombre de 150 à 200 000 chaque année, nombre en augmentation constante notamment chez les adolescents et les adultes jeunes (Mouquet & Bellamy, 2006). Il existe par ailleurs une nette prépondérance féminine (140 pour 100 000 hommes et de 260 pour 100 000 femmes).

c) Les facteurs de risque

Des facteurs démographiques

AGE

Les taux de suicide diffèrent de manière importante en fonction de l'âge. Si la part des décès par suicide dans la mortalité générale diminue sensiblement avec l'âge, il n'en va pas de même pour leur nombre et pour leur taux. Quel que soit le sexe, le taux de décès par suicide progresse fortement avec l'âge, mais de manière irrégulière : les taux de décès doublent après 25 ans, restent relativement stables jusqu'à 64 ans, puis progressent de nouveaux après 85 ans. De ce fait, les taux sont 6 fois plus élevés après 85 ans qu'entre 15 et 24 ans.

Toutefois, l'importance relative du suicide par rapport aux autres causes de décès est maximale vers 30 ans : les décès par suicide représentent en effet la deuxième cause de mortalité pour la classe d'âge des 25-34 ans (21%), après les accidents de la route (30%) (Mouquet & Bellamy, 2006). Le suicide représente également la deuxième cause de mortalité chez les 15-24 ans avec 14% des décès (41% pour les accidents de la route), ainsi que chez les 35-44 ans (15% des décès). La part des suicides dans la mortalité globale décroît ensuite pour atteindre 0.3% chez les personnes âgées de plus de 85 ans (Badeyan & Parayre, 2001) (**Tab. 11**).

Les tentatives de suicide sont néanmoins bien plus fréquentes chez les sujets jeunes. Si le ratio tentative de suicide/suicide chez les adolescents avoisine 200/1, il passe à 4/1 chez les sujets de plus de 85 ans.

SEXE

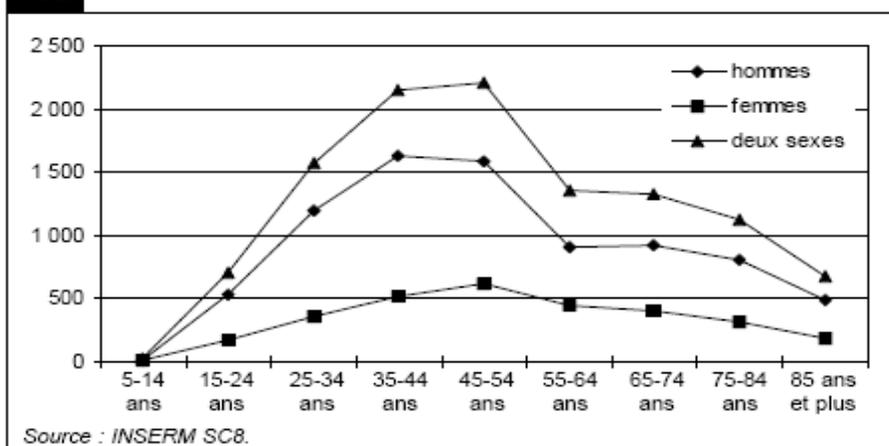
L'OMS rapporte que, de par le monde, le risque de suicide croît de la même manière chez les hommes et chez les femmes, avec un taux supérieur chez les hommes à l'âge adulte. La Chine constitue cependant une exception avec un taux de suicide bien plus élevé chez les

femmes (Phillips, Li, & Zhang, 2002). Aux Etats-Unis, le taux de suicide avoisinent les 18.7 pour 100 000 hommes et les 4.4 pour 100 000 femmes (Mann, 2002). En France, 7 suicides sur 10 concernent les hommes : l'incidence annuelle, stable depuis 1980, est de 26 suicides pour 100 000 habitants chez les hommes et de 9 pour 100 000 femmes (Mouquet & Bellamy, 2006) (**Tab.11**).

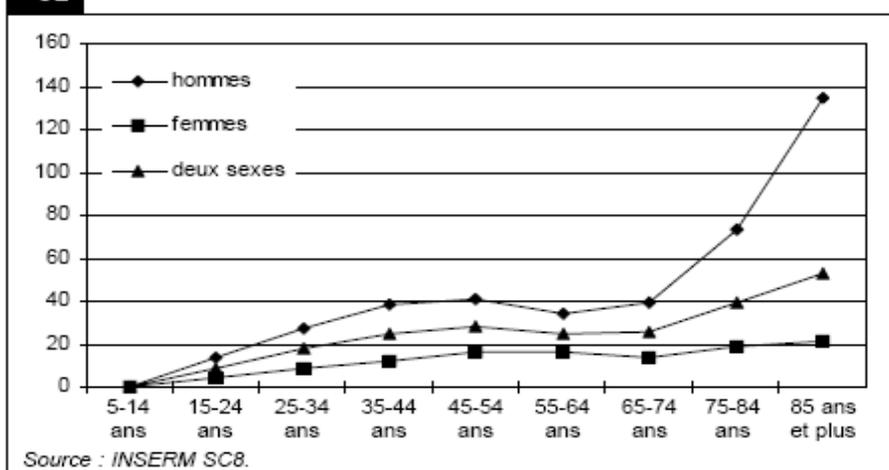
Par ailleurs, les tentatives de suicide concernent bien plus les femmes que les hommes ; une étude épidémiologique française avait évalué en 1981 une incidence de tentatives de suicide de 140 pour 100 000 hommes et de 260 pour 100 000 femmes (F. Davidson & Philippe, 1981). Ces données sont également retrouvées dans l'enquête réalisée en France par la Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques, Ministère de la Santé (DREES), en 2001. En effet, le rapport entre les taux d'hospitalisation pour les femmes et pour les hommes suite à une tentative de suicide s'élève à 2.6 entre 15 et 24 ans, est voisin de 2 entre 45 et 74 ans et est inférieur à 2 dans les autres tranches d'âge (Badeyan & Parayre, 2001). Cette disparité semble s'atténuer avec la progression en âge, pour atteindre progressivement un sex ratio voisin de 1 au-delà de 80 ans.

Ces différences de morbidité entre hommes et femmes peuvent s'expliquer de plusieurs manières. Les hommes qui souffrent de troubles dépressifs présentent plus fréquemment des diagnostics comorbides de troubles liés à la consommation d'alcool ou de substance, ce qui les rend plus à risque. Les hommes sont par ailleurs moins dans la demande de soins que les femmes. Ces dernières choisissent en général des méthodes moins léthales que les hommes (intoxication médicamenteuse, phlébotomie).

G-01 nombre de décès enregistrés par suicide en 1997



G-02 taux de suicides pour 100 000 habitants en 1997



G-03 proportion des suicides dans l'ensemble des décès en 1997

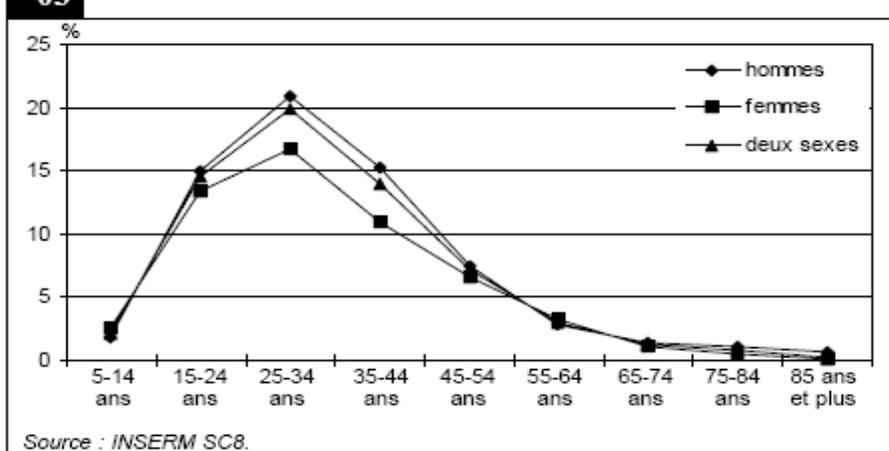


Tableau 11 : Statistiques suicide en France pour l'année 1998 (Badeyan & Parayre, 2001)

ETHNICITE

Des chiffres américains rapportent que le taux de suicide chez les Blancs serait à peu près de deux fois supérieur à celui rencontré chez les américains d'origine hispanique, africaine ou asiatique (12.1 à 13.6 pour 100 000 habitants contre, respectivement, 6.1, 5.8 et 6.0) (NCIPC, 2000). Une étude récente menée aux US rapporte que la mortalité suicidaire chez les Blancs en 2003 (13/100,000) était deux fois plus élevée que chez les Noirs (5.3/100,000) (Hoyert, Heron, Murphy, & Kung, 2006). Cependant, une augmentation de ce taux chez les jeunes Noirs-américains depuis les années 80, a eu tendance à réduire cet écart (Garlow, Purselle, & Heninger, 2005; Griffith & Bell, 1989; Joe & Kaplan, 2001). La prévalence du suicide sur la vie entière chez les Noirs-américains serait également peu élevée (2.8%) (Moscicki et al., 1988); Cependant, une étude récente rapporte une prévalence de 4.1% (Joe, Baser, Breeden, Neighbors, & Jackson, 2006), proche des 4.6% observés en population générale américaine (Kessler et al., 1999).

Enfin, parmi les groupes d'immigrés, et de part le monde, les taux de suicide tendraient à refléter les taux observés dans leur pays d'origine puis à progressivement atteindre, au fil des années, les taux du pays d'accueil (Kliewer & Ward, 1988).

Des facteurs d'environnement

FACTEURS SOCIO FAMILIAUX

Le taux de suicide chez les célibataires est à peu près doublé comparativement à celui observé chez les personnes mariées. De surcroît, le divorce, le veuvage ou la séparation font multiplier les taux par cinq (Luoma & Pearson, 2002). La présence d'enfants, surtout en bas âges, aurait par ailleurs un rôle protecteur.

L'isolement, l'absence de réseau social, d'amis proches par exemple, augmente le risque suicidaire. Au-delà de son impact psychologique protecteur, un meilleur entourage contribue de surcroît à accroître les possibilités de secours en cas de tentative de suicide.

FACTEURS RELIGIEUX ET CULTURELS

Il a été suggéré par de nombreuses études que l'appartenance à certaines religions interdisant le suicide aurait un rôle protecteur (religions monothéistes en l'occurrence). A contrario, l'appartenance à des religions prônant la réincarnation (l'hindouisme) tendrait à en accroître le risque. Cependant, certaines études récentes ont clairement mis en évidence que c'était bien plus le degré de croyance à telle ou telle religion, plus que la religion elle-même qui tendrait à avoir un impact protecteur sur les conduites suicidaires (Hilton, Fellingham, & Lyon, 2002; Nisbet, Duberstein, Conwell, & Seidlitz, 2000).

FACTEURS SOCIOPROFESSIONNELS

L'existence d'une activité professionnelle semble agir comme un facteur protecteur à l'égard des conduites suicidaires. Les études concernant le lien entre chômage et risque suicidaire ont montré des résultats le plus souvent contradictoires (Crombie, 1989; Walbran, Macmahon, & Bailey, 1965). Cependant, certaines professions paraissent plus à risque que d'autres : les médecins, les infirmières, les travailleurs sociaux, les artistes, les mathématiciens, les scientifiques et les paysans paraissent en effet plus vulnérables (Strack, 2001). Enfin, les individus présentant des conduites suicidaires appartiennent plus fréquemment à des couches socio-économiques basses (Mann, 2002).

INTOXICATIONS ALCOOLIQUES AIGUES

Elles paraissent jouer un rôle tout à fait précipitant pour les conduites suicidaires, que les individus souffrent d'alcoolisme ou pas (Frances, Franklin, & Flavin, 1987). Les autopsies de patients suicidés retrouvent la présence d'alcool dans 20 à 50% des cas (Ohberg, Vuori, Ojanpera, & Lonngvist, 1996). Les patients alcoolisés au moment de leur conduite suicidaire sont moins enclins à demander de l'aide et utilisent plus fréquemment les armes à feu. Par ailleurs, certaines études ont montré qu'une intoxication aigue précède les tentatives de suicide dans 50% des cas (Suokas & Lonngvist, 1995)

ABUS PHYSIQUES OU SEXUELS DURANT L'ENFANCE

Plusieurs études ont montré une association significative entre des antécédents d'abus physiques ou sexuels durant l'enfance et un risque accru de conduites suicidaires. De tels antécédents multiplient le risque suicidaire par 10 (Plunkett et al., 2001) et augmentent significativement le risque de tentatives de suicide (Akyuz, Sar, Kugu, & Dogan, 2005; Bergen, Martin, Richardson, Allison, & Roeger, 2003; Brodsky et al., 2001; Dube et al., 2001; Johnson, 2004; Martin, Bergen, Richardson, Roeger, & Allison, 2004; Nelson et al., 2002; Oates, 2004; Roy, 2001; Ystgaard, Hestetun, Loeb, & Mehlum, 2004). Même s'il est classiquement retrouvé que les femmes ont plus souvent été victimes d'abus sexuel alors que les hommes ont plus fréquemment enduré de la violence physique, ces différentes formes d'abus ont toutes un impact péjoratif à l'âge adulte sur l'apparition de conduites suicidaires et dans les deux sexes. Enfin, il apparaît que plus ces traumatismes sont répétés, plus leur impact est important.

FACTEURS THERAPEUTIQUES

Il a été montré que les patients étaient plus vulnérables en terme de risque suicidaire au décours immédiat de la mise en place d'un traitement psychotrope, de son changement ou d'une modification de sa posologie (Appleby, Dennehy, Thomas, Faragher, & Lewis, 1999). L'arrêt brutal d'une lithothérapie augmente également le risque suicidaire. Les périodes de début d'hospitalisation tout comme les semaines qui suivent la sortie de l'hôpital sont des périodes tout à fait critiques en terme de morbi-mortalité (suicide et tentatives de suicide) (Appleby, Shaw et al., 1999; Black, Warrack, & Winokur, 1985; Oquendo et al., 2002).

MALADIES SOMATIQUES

Comparativement à la population générale, les personnes atteintes d'une maladie grave potentiellement mortelles (comme les cancers), voient leur risque suicidaire multiplié par 2 à 4 (Henriksson, Isometsa, Hietanen, Aro, & Lonnqvist, 1995). Cependant, certaines maladies souvent moins létales et atteignant le système nerveux central comme l'épilepsie (Brent, 1986), le SIDA (Marzuk et al., 1988), la chorée de Huntington (Farrer, 1986), les traumatismes crâniens (Lishman, 1987) ou encore les accidents vasculaires cérébraux (Lishman, 1987) multiplient ce risque de manière bien plus importante.

ANTECEDENTS FAMILIAUX DE CONDUITES SUICIDAIRES

Les sujets ayant des apparentés ayant déjà présenté des conduites suicidaires ont un risque accru de présenter des conduites suicidaires et ce, d'autant que le degré de parenté est élevé. Il est d'environ 4.5 fois plus élevé que chez les individus n'ayant pas d'antécédents familiaux de conduites suicidaires (Brent, Bridge, Johnson, & Connolly, 1996; Brent et al., 2002; Egeland & Sussex, 1985; Mann et al., 1999; Roy, 1983; Statham et al., 1998). Ce facteur de risque interviendrait indépendamment de la psychopathologie parentale, par le biais

de la combinaison de différents paramètres tels que l'idéation suicidaire et l'agressivité (Kim et al., 2005).

STRESS ET EVENEMENTS DE VIE

Les conduites suicidaires sont fréquemment déclenchées à l'occasion d'événements de vie négatifs ou de stress souvent accumulés pendant une longue période. Les études en population de suicidants ont retrouvé une plus grande fréquence d'événement de vie stressants survenus dans le mois ayant précédé la conduite suicidaire (Conwell, Rotenberg, & Caine, 1990; Paykel, Prusoff, & Myers, 1975). Des difficultés professionnelles, financières et interpersonnelles concernent plutôt les adultes jeunes. Les sujets plus âgés se suicident plus fréquemment dans un contexte de maladie somatique, de deuil, de perte d'autonomie ou de départ à la retraite.

DISPONIBILITE DES MOYENS SUICIDAIRES

La disponibilité de moyens suicidaires hautement léthaux et le taux de suicides paraissent corrélés (Marzuk et al., 1992). Des pays comme la Chine ou le Sri Lanka atteignent des taux de 100 suicides pour 100 000 habitants en zone rurale, en grande majorité occasionnés par la prise de pesticides. Une tentative de suicide sur 10 environ aboutit au suicide. Il a été parallèlement prouvé que la limitation volontaire de l'accès à certains moyens hautement léthaux pouvait réduire les taux de suicide de manière tout à fait spectaculaire comme se fut le cas au Japon avec le retrait de monoxyde de carbone du gaz domestique (Lester & Abe, 1989) et un meilleur contrôle des autorisation de port d'armes à feu aux Etats-Unis (Lambert & Silva, 1998).

IMITATION

Certains récits médiatiques romancés autour de suicides de célébrités le plus souvent du show business ont parfois provoqué des « épidémies » de suicides (Gould, 1990). Dans les années 80, l'Allemagne a connu de la même manière une vague de suicides par saut sous des trains à grande vitesse suite à la diffusion d'une série télévisée mettant en scène le suicide d'un jeune homme dans les mêmes conditions (Schmidtke & Hafner, 1988). Ce phénomène a même été baptisé « effet Werther » en référence au personnage romanesque de Goethe, dont le récit provoqua, à la fin du XVIIIème siècle, une recrudescence de suicides en Europe au point qu'il fut interdit.

Des facteurs psychologiques

DESESPOIR

Le désespoir constitue une dimension psychologique dont le lien avec un risque accru de conduites suicidaires est désormais bien établi (A. T. Beck, Brown, Berchick, Stewart, & Steer, 1990; A. T. Beck, Brown, & Steer, 1989; A. T. Beck & Steer, 1989; A. T. Beck, Steer, Beck, & Newman, 1993; A. T. Beck, Steer, Kovacs, & Garrison, 1985). Cette dimension quantifie des affects allant de la simple vision négative du futur au profond pessimisme. Elle peut être mesurée avec la « Hopelessness Scale » de Beck (A. T. Beck, Weissman, Lester, & Trexler, 1974). Cette dimension s'est même montrée déterminante pour discriminer les individus les plus suicidaires au sein de patients dépressifs. Par ailleurs, l'intensité du désespoir est fortement corrélée au degré d'intentionnalité suicidaire, plus que ne l'est l'intensité de la dépression elle-même (Wetzel, Margulies, Davis, & Karam, 1980). Plusieurs auteurs s'accordent pour en faire la variable-clé pouvant expliquer l'association entre

dépression et intentionnalité suicidaire. Toutefois, ce lien ne semble pas aussi marqué dans d'autres pathologies psychiatriques que la dépression (Mendonca & Holden, 1996).

IMPULSIVITE, AGRESSIVITE ET HOSTILITE

L'impulsivité, l'hostilité et l'agressivité représentent trois dimensions qui prises une à une ou conjointement montrent un lien significatif avec un risque élevé de conduites suicidaires et ce, quel que soit le diagnostic psychiatrique sous-jacent (J. Angst & Clayton, 1986; Brodsky et al., 2001; Duberstein, Seidlitz, & Conwell, 1996; Kotler, Iancu, Efroni, & Amir, 2001; Mann et al., 1999; Maser et al., 2002; Oquendo et al., 2000). L'impulsivité a largement été étudiée ; elle caractérise aussi bien la conduite suicidaire (impulsivité-état) qu'une dimension de personnalité du suicidant (impulsivité-trait), ces deux dimensions n'étant pas forcément superposables (Baca-Garcia et al., 2005). L'étude des relations entre impulsivité et léthalité suicidaire ont donné lieu à des résultats contradictoires (Astruc et al., 2004; Baca-Garcia et al., 2001). Certains auteurs suggèrent par ailleurs que l'effet de l'âge sur les conduites suicidaires serait médié par l'impulsivité (Oquendo et al., 2003). Enfin, une forte corrélation entre comportements impulsifs-agressifs sur la vie entière et la violence de la méthode employée pour se suicider a été mise en évidence (Dumais et al., 2005).

COPING ET RESILIENCE

De bonnes facultés de coping (ensemble des processus qu'un individu interpose entre lui et un événement éprouvant, afin d'en maîtriser ou diminuer l'impact sur son bien-être physique et psychique) et de résilience (capacité à prendre acte de son traumatisme pour ne plus vivre les conséquences négatives que ce traumatisme a pu causer) paraissent associées à un risque moindre de conduites suicidaires (Joseph & Plutchik, 1994). En corollaire de cette

observation, la bonne faculté qu'à un individu à recenser ses raisons de vivre semble être un facteur tout à fait protecteur (M. M. Linehan et al., 1983).

Des facteurs psychopathologiques

La présence d'un trouble psychiatrique accroît considérablement le risque de conduites suicidaires. Des études d'autopsie psychologiques rapportent constamment que près de 90% des personnes suicidées présentaient un ou plusieurs diagnostics psychiatriques (Henriksson et al., 1993). Tous les diagnostics psychiatriques excepté le retard mental ont montré qu'ils augmentaient le risque suicidaire (Harris & Barraclough, 1997) (**Tab. 12**). Les facteurs de risques sociodémographiques classiquement observés en population générale (faibles revenus, chômage, célibat, bas niveau éducatif) exerceraient l'effet inverse en population psychiatrique ; il semblerait ainsi que les hauts revenus, la présence d'un emploi, le haut niveau éducatif et le mariage seraient autant de facteurs de risque suicidaires chez le patient présentant un trouble psychiatrique (Agerbo, 2007).

Condition	Number of Studies	Standardized Mortality Ratio (SMR) ^b	Annual Suicide Rate (%)	Estimated Lifetime Suicide Rate (%)
Previous suicide attempts	9	38.4	0.549	27.5
Psychiatric disorders				
Eating disorders	15	23.1		
Major depression	23	20.4	0.292	14.6
Sedative abuse	3	20.3		
Mixed drug abuse	4	19.2	0.275	14.7
Bipolar disorder	15	15.0	0.310	15.5
Opioid abuse	10	14.0		
Dysthymia	9	12.1	0.173	8.6
Obsessive-compulsive disorder	3	11.5	0.143	8.2
Panic disorder	9	10.0	0.160	7.2
Schizophrenia	38	8.45	0.121	6.0
Personality disorders	5	7.08	0.101	5.1
Alcohol abuse	35	5.86	0.084	4.2
Pediatric psychiatric disorders	11	4.73		
Cannabis abuse	1	3.85		
Neuroses	8	3.72		
Mental retardation	5	0.88		

^b(SMR) : mortalité suicidaire relative chez un individu à risque comparé à la population générale par groupes d'âges et de sexe. Elle est égale à 1 quand le nombre de suicides observés est équivalent à celui observé en population générale

Tableau 12 : Risque suicidaire en fonction du diagnostic psychiatrique (Harris & Barraclough, 1997)

TROUBLES DE L'AXE I

- *Troubles de l'humeur*

Il a été estimé que 15% des déprimés ayant nécessité une hospitalisation se suicident et que les deux tiers des suicidés présentaient une dépression (Black & Winokur, 1986). Environ 60% des suicidés présentaient un diagnostic de trouble dépressif majeur au moment de leur suicide (Cavanagh, Carson, Sharpe, & Lawrie, 2003). Ce risque est d'autant plus élevé que le sujet est âgé, qu'il est un homme et qu'il vit seul (Barraclough & Pallis, 1975). Les antécédents de tentatives de suicide, l'intensité du désespoir et l'intensité symptomatique du tableau dépressif accroissent encore plus ce risque. Tout comme chez le patient bipolaire, le

risque de conduites suicidaires est maximal au début de l'apparition du trouble de l'humeur (Isometsa, Henriksson, Aro, Heikkinen et al., 1994; Isometsa, Henriksson, Aro, & Lonnqvist, 1994).

Si 25 à 50% des patients bipolaires font une tentative de suicide au moins au cours de leur existence, 18.9% décèdent par suicide (Goodwin & Jamison, 1990). De plus, l'étude des données de l'enquête ECA a permis d'avancer que les troubles bipolaires de l'humeur représentent la pathologie la plus à risque de comportements suicidaires (Chen & Dilsaver, 1996). Les études sont assez unanimes pour reconnaître que les patients bipolaires ayant des antécédents personnels et familiaux de conduites suicidaires sont plus à risque que les patients bipolaires sans antécédents de conduites suicidaire (Lopez et al., 2001; Oquendo et al., 2000). Il en est de même pour ce qui est des comorbidités addictives : l'alcool, le cannabis et le tabac essentiellement. Si le sex ratio reste proche de celui mesuré en population générale pour les tentatives de suicide (un homme pour 3 femmes), en revanche le risque de suicide est le même chez l'homme et la femme bipolaire. Un âge précoce d'apparition du trouble bipolaire de l'humeur, la présence répétée d'états dépressifs, mixtes et de manies dysphoriques, l'existence de virages maniaques sous antidépresseurs et, à moindre degré, celle de cycles rapides ont été identifiés comme autant de facteurs de risque suicidaire chez le patient bipolaire. La présence de caractéristiques psychotiques lors d'une décompensation thymique n'aurait que peu d'incidence sur le risque suicidaire. Elle aurait même, pour certains auteurs, un rôle « protecteur ». Enfin, les études ont du mal à s'accorder pour déterminer lequel, du trouble bipolaire de type I ou de type II, est plus à risque. Néanmoins, tout le monde s'accorde pour reconnaître au trouble bipolaire de type II, un risque de conduites suicidaires supérieur à celui observé au cours du trouble unipolaire ainsi qu'au cours de tout autre pathologie psychiatrique (Ahrens, Berghofer, Wolf, & Muller-Oerlinghausen, 1995; Leverich et al., 2003; Mann et al.,

1999; Nierenberg, Gray, & Grandin, 2001; Rihmer & Kiss, 2002; Rihmer & Pestality, 1999; Simpson & Jamison, 1999).

- *Schizophrénie*

Le risque suicidaire chez les patients schizophrènes serait environ 16 fois plus élevé qu'en population générale (Limosin, Loze, Philippe, Casadebaig, & Rouillon, 2007). La mortalité suicidaire sur la vie entière est d'environ 4.9% (Palmer, Pankratz, & Bostwick, 2005). Le risque suicidaire est plus important au début de la maladie schizophrénique avec un risque accru au décours des premières hospitalisations (De Hert, McKenzie, & Peuskens, 2001; Heila et al., 1997; Inskip, Harris, & Barraclough, 1998). Les schizophrènes de sexe masculin, en début de maladie, consommateurs de substances et ayant des antécédents de tentatives de suicide sembleraient être les plus vulnérables (Limosin et al., 2007). Les suicides chez le schizophrène interviendraient plutôt lors des phases de rémission de la maladie schizophrénique ou au cours de périodes de dépression. Même si l'on retrouve fréquemment des symptômes psychotiques au moment de leur geste suicidaire, les injonction suicidaires hallucinatoires n'auraient que peu d'impact sur le risque suicidaire (Harkavy-Friedman et al., 2003). Le risque suicidaire serait également augmenté chez les patients schizophrènes qui auraient encore de bonnes facultés d'insight et qui seraient encore en mesure de percevoir les effets délétères de leur maladie sur leur fonctionnement cognitif et affectif. De la même manière, les patients ayant eu un bon fonctionnement intellectuel prémorbide seraient plus à risque que les patients présentant une symptomatologie négative de manière prépondérante (De Hert et al., 2001; Fenton & McGlashan, 1991; Fenton, McGlashan, Victor, & Blyler, 1997).

Quarante à 53% des patients schizophrènes reconnaissent avoir éprouvé une idéation suicidaire quand 23 à 55% déclarent avoir tenté de se suicider (Fenton et al., 1997). Les

tentatives de suicides chez les schizophrènes seraient plus fréquemment léthales et seraient plus fréquemment associées à une forte intentionnalité suicidaire.

- *Troubles anxieux*

Bien que les études soient moins nombreuses que dans le champ des troubles de l'humeur, elles permettent cependant d'estimer un risque suicidaire sur la vie entière 10 fois supérieur à celui mesuré en population générale (Allgulander, 1994; Khan, Leventhal, Khan, & Brown, 2002). Les résultats d'autopsies psychologiques rapportent qu'environ 11% des personnes suicidées présentaient un trouble anxieux. Ce résultat serait en partie masqué par la présence comorbide de troubles de l'humeur et d'alcoolisme (Lonnqvist et al., 1995). Plus particulièrement, les individus souffrant de trouble panique comme ceux souffrant de phobie sociale présenteraient un risque accru de conduites suicidaires (Cox, Dorenfeld, Swinson, & Norton, 1994; Friedman, Smith, & Fogel, 1999; Lepine, Chignon, & Teherani, 1991, 1993). Il reste néanmoins très difficile de faire la part des choses entre le risque suicidaire spécifique de tel ou tel trouble anxieux et le risque associé aux fréquentes comorbidités elles-mêmes augmentant ce risque. Par ailleurs, on peut penser que ce risque est minimisé par le fait que certains troubles anxieux à traduction somatique sont diagnostiqués comme des affections somatiques. Enfin, la présence d'une phobie sociale chez les patients suicidaires serait fortement associée au risque de faire une tentative de suicide (Perroud et al., 2007).

- *Troubles liés à l'utilisation d'une substance*

L'alcoolisme est un facteur majeur de risque suicidaire. Roy et Linnoila (1986) rapportent que 18% des alcooliques se suicident (Roy & Linnoila, 1986). Les autopsies psychologiques rapportent que près de 50% des suicidés présentaient un problème lié à l'alcool (Murphy, Wetzel, Robins, & McEvoy, 1992). Le risque suicidaire sur la vie entière

est d'environ 2 à 3.4% chez les patients alcooliques nord-américains et de près de 11 à 15% en Europe (Murphy et al., 1992). Les patients alcooliques de sexe masculin, déprimés, ayant vécu une rupture socio-affective récente, ayant des problèmes financiers et souffrant de comorbidités somatiques seraient les plus vulnérables. Contrairement à ce que l'on observe pour la schizophrénie et les troubles de l'humeur, les conduites suicidaires apparaissent plus fréquemment après quelques années d'évolution de la maladie alcoolique (Hirschfeld & Russell, 1997). Pour ce qui concerne les tentatives de suicide, elles sont plus le fait de femmes alcooliques, plutôt jeunes, de bas niveau socioéconomique qui consomment depuis très jeunes de fortes quantités d'alcool. Par ailleurs, le fait de présenter une comorbidité dépressive, une personnalité antisociale, un trouble anxieux et des antécédents familiaux d'alcoolisme accroîtrait encore plus le risque de tentatives de suicide (Cornelius et al., 1995; Preuss et al., 2003; Roy, Lamparski, DeJong, Moore, & Linnoila, 1990).

Tout comme pour l'alcool, certaines études ont mis en évidence une association significative entre abus de certaines substances et risque accru de conduites suicidaires (Harris & Barraclough, 1998). Ces abus de substances sont plus particulièrement retrouvés chez les adolescents ou les adultes jeunes qui se suicident. Certains auteurs ont avancé que la propagation dans les années 70 de nombreuses substances psychoactives (LSD, cannabis) aurait multiplié par 4 la mortalité suicidaire chez les jeunes (Murphy, 1993). Cependant, les fréquentes comorbidités avec l'alcoolisme et les troubles de la personnalité ne permettent pas de faire clairement la part des choses. Pour ce qui est des tentatives de suicide, on a pu montrer que c'était plus le nombre de produits consommés que leur nature qui en augmentait le risque (Borges, Walters, & Kessler, 2000). Le fait d'avoir subi dans l'enfance des traumatismes, et plus particulièrement de la « négligence émotionnelle », rendrait ces sujets encore plus vulnérables. La prise de toxiques pourrait accroître la résistance à certains

traitements prescrits pour soigner un trouble de l'humeur souvent associé (Goldberg, Singer, & Gamo, 2001).

Enfin, certaines études ont pu avancer que le tabagisme contribuerait à accroître le risque suicidaire, mais une étude récente a pu démontrer que cette association disparaissait quand on prenait en compte certaines variables sociodémographiques ou encore la présence d'antécédents familiaux de consommation de substances autres que le tabac ou de troubles de l'axe I (Kessler, Borges, Sampson, Miller, & Nock, 2008).

- *Trouble des conduites alimentaires (TCA)*

Une récente étude française a rapporté, à partir de l'étude d'un échantillon de 1009 patients hospitalisés pour TCA, que le risque suicidaire était fortement corrélé au sous-type de TCA, à savoir, en premier lieu avec la boulimie suivie de l'anorexie mentale avec crises de boulimie/vomissements, la consommation de substances psychoactives, d'alcool et de tabac étant elles aussi fortement associées à ce risque (Fedorowicz et al., 2007).

TROUBLES DE L'AXE II

De nombreuses études ont montré que la présence de troubles de la personnalité augmentait le risque suicidaire, dont le taux sur la vie entière a été estimé de 3 à 9% (Bronisch, 1996). De ce fait, ces sujets ont un risque plus élevé d'environ 7 fois par rapport à la population générale. Ce sont avant tout les personnalités borderlines et antisociales qui sont le plus associées à ce risque, même s'il a pu être montré un risque non négligeable avec les personnalités évitantes et schizoïdes (Duberstein & Conwell, 1997). Un tiers des suicidés présenterait un trouble de la personnalité selon les résultats d'autopsies psychologiques (Bronisch, 1996; Duberstein & Conwell, 1997; Isometsa et al., 1996). Le risque suicidaire chez ces individus est par ailleurs accru par la présence de nombreux autres facteurs co-

occurents : problèmes financiers, chômage, conflits familiaux, dépression et abus de substance. L'impulsivité est également un facteur de risque supplémentaire chez les patients souffrant de personnalité borderline.

Parmi les individus qui ont tenté de se suicider, on retrouve environ 40% de troubles de la personnalité (Beautrais, Joyce, & Mulder, 1999; Mann et al., 1999). On estime également que 40 à 90% des personnes souffrant de trouble de la personnalité tenteront au moins une fois de se suicider dans leur vie. De nombreuses comorbidités psychiatriques sont fréquemment retrouvées (troubles de l'humeur, abus de substance) apportant leur contribution à l'élévation de ce risque (Ahrens & Haug, 1996; Soloff, Lis, Kelly, Cornelius, & Ulrich, 1994; K. H. Suominen, Isometsa, Henriksson, Ostamo, & Lonnqvist, 2000). Contrairement à ce que l'on observe pour le suicide, l'impulsivité ne semble pas corrélée aux tentatives de suicide de manière consensuelle dans les études (Brodsky, Malone, Ellis, Dulit, & Mann, 1997; K. H. Suominen et al., 2000). Comme pour le suicide, ce sont les personnalités borderlines et antisociales qui confèrent le plus haut risque.

ANTECEDENTS PERSONNELS DE TENTATIVES DE SUICIDE

Des antécédents personnels de tentatives de suicide représentent un facteur de risque majeur pour de nouvelles tentatives de suicide ou pour le suicide (Fawcett et al., 1990; Harris & Barraclough, 1997; Isometsa & Lonnqvist, 1998; Nordstrom, Asberg, Aberg-Wistedt, & Nordin, 1995). Un nombre important d'individus décèdent lors de leur première tentative de suicide comme en attestent les autopsies psychologiques qui ne retrouvent que 21 à 44% d'antécédents de tentatives de suicide chez les sujets suicidés (Isometsa & Lonnqvist, 1998). Une histoire de tentative de suicide, quelle que soit la méthode utilisée, augmente par 38 le risque de suicide (Harris & Barraclough, 1997). Entre 6 et 27.5% des individus ayant tenté de se suicider finiront par se suicider (Harris & Barraclough, 1997; Tejedor, Diaz, Castillon, &

Pericay, 1999). Le risque suicidaire semble être le plus élevé au cours de l'année qui suit une tentative de suicide (Nordstrom, Asberg et al., 1995; Nordstrom, Samuelsson, & Asberg, 1995) mais perdure tout au long de l'existence (K. Suominen et al., 2004). Le caractère répété des tentatives de suicide augmente également le risque de se suicider (Harris & Barraclough, 1997). Par ailleurs, une étude prospective anglaise récente, portant sur plus de 11 000 suicidants suivis 11 ans en moyenne, confirme l'effet de l'âge et du sexe sur le risque de récurrence létale (Hawton, Zahl, & Weatherall, 2003). Ainsi, le risque de récurrence létale chez les suicidants est plus important chez les hommes et il augmente avec l'âge du patient à partir de la tentative de suicide index. Cet effet de l'âge est particulièrement marqué chez les femmes puisque les suicidantes âgées de plus de 55 ans présentent le risque de suicide le plus élevé au cours du suivi. Enfin, il a été prouvé que les suicidants utilisent dans la majorité des cas des méthodes plus létales et violentes lors de leur récurrence fatale que lors des TS antérieures. Enfin, la littérature suggère que la récurrence suicidaire puisse souvent s'accompagner d'une augmentation de la létalité et d'un changement de moyen de suicide vers un moyen violent, expliquant l'augmentation du risque de suicide abouti (Carter, Reith, Whyte, & McPherson, 2005; Hawton et al., 2003).

DEGRE DE SUICIDALITE

- *Idéation et planification suicidaires*

L'idéation suicidaire est un déterminant important pour l'évaluation du risque suicidaire car elle précède le suicide dans environ 75% des cas (Simon et al., 2001). Cependant, elle est peu spécifique dans le sens où elle a pu concerner 13.5% des individus sur leur vie entière qui, pour leur grande majorité, n'adopteront jamais de conduites suicidaires (Kessler et al., 1999). Bien qu'il soit prouvé que l'idéation suicidaire soit corrélée au risque suicidaire, ce dernier paraît encore bien plus corrélé avec l'idéation suicidaire la plus sévère

jamais éprouvée au cours de la vie (A. T. Beck, Brown, Steer, Dahlsgaard, & Grisham, 1999). Pour beaucoup de patients, la planification suicidaire qui précède une conduite suicidaire s'élabore dans l'année qui suit l'apparition d'une idéation suicidaire (Kessler et al., 1999).

- *Intentionnalité et léthalité suicidaires*

Le degré d'intentionnalité suicidaire ainsi que la léthalité de la méthode choisie pour se suicider sont fortement associés au risque suicidaire (A. T. Beck, Beck, & Kovacs, 1975; A. T. Beck, Weissman, Lester, & Trexler, 1976). Parmi les facteurs qui distinguent les suicidants des suicidés, on retrouve des antécédents de tentative de suicide avec forte intentionnalité, des précautions prises par le patient contre la découverte ainsi qu'une forte léthalité du geste suicidaire (A. T. Beck & Steer, 1989; Hjelmeland, 1996). Certaines études ont mis en évidence une corrélation positive entre intentionnalité et léthalité (Power, Cooke, & Brooks, 1985), d'autres une absence de corrélation (Rosen, 1976). Enfin, certains auteurs ont pu mettre en avant une forte corrélation entre intentionnalité suicidaire et un sous-type de léthalité : préconception du suicidant sur la léthalité de son acte (A. T. Beck et al., 1975; G. K. Brown, Henriques, Sosdjan, & Beck, 2004). Astruc et coll. ont montré que parmi les patients suicidés de manière violente (le degré de léthalité n'ayant pas été évalué), l'intentionnalité suicidaire était plus élevée chez ceux qui avaient des antécédents de troubles dépressifs (Astruc et al., 2004). Enfin, la dimension composite représentée par la différence entre le « désir de vivre » et le « désir de mourir » serait un indicateur robuste du risque suicidaire (G. K. Brown, Steer, Henriques, & Beck, 2005).

3. Corrélats cliniques

Comme le souligne Mann (2002) dans la conclusion de son article de revue, « le suicide est une complication de troubles psychiatriques » (Mann, 2002). En effet, comme on l'a vu plus haut, tous les diagnostics psychiatriques excepté peut-être le retard mental ont montré qu'ils augmentaient le risque suicidaire (Harris & Barraclough, 1997). Cependant, bien que 90% des personnes ayant commis un suicide présentait un diagnostic psychiatrique au moment de leur geste fatal, il n'en demeure pas moins que la plupart de nos patients ne se suicideront jamais ou ne feront même jamais de tentative de suicide (Henriksson et al., 1993; Mann, 2002). Même parmi les patients bipolaires, connus pour être atteints du trouble psychiatrique parmi les plus « suicidogènes », la prévalence sur la vie entière des tentatives de suicide, même si elle est très élevée, n'excède pas 50% (Goodwin & Jamison, 1990).

Les nombreux travaux épidémiologiques, pour la plupart conduits en population générale, ont permis de mettre à jours de multiples facteurs de risques que nous avons détaillés plus haut. Or, le nombre des facteurs de risque et la complexité de leurs interactions ne permettent pas de prédire avec suffisamment de justesse la possibilité de survenue d'une conduite suicidaire ou d'une récurrence d'un tel acte, chez un individu donné. L'analyse des facteurs de risque permet au mieux de constituer des modèles intégratifs complexes au sein desquels interagissent ces facteurs à des niveaux très différents. La valeur prédictive de ces facteurs de risque demeure largement insatisfaisante, même pour ce qui concerne les antécédents personnels de tentatives de suicide. En effet, utiliser ces variables, trop sensibles et qui manquent de spécificité, conduit à identifier un nombre trop important de faux positifs pour pouvoir proposer des interventions ciblées. Il n'est donc pas étonnant qu'en pratique clinique, la majorité des sujets qui se suicident n'a pas été identifiée lors du dernier contact avec un médecin (Isacsson, Boethius, & Bergman, 1992). Comme le rappelle Maris (2002) dans une mise au point publiée dans le Lancet, la prédiction du suicide reste illusoire (Maris,

2002). Même le clinicien, face à des patients ayant tenté de se suicider, doit redouter le paradoxe selon lequel ces sujets vont pour moitié récidiver, parfois de façon fatale, alors qu'ils ne seront, pour beaucoup d'entre eux, que rarement pris en charge au décours de leur geste. Il est donc apparu primordial d'améliorer la spécificité de l'identification de groupes de sujets particulièrement à risque de façon à promouvoir une vraie prévention du suicide.

De nombreuses études se sont donc tout naturellement tournées vers des populations cliniques afin de tenter d'identifier au sein de celles-ci d'éventuelles caractéristiques voire facteurs de risque, qui permettraient de repérer les patients les plus à risques de conduites suicidaires. Nous avons détaillé plus haut, pathologie par pathologie, les différents facteurs de risque retenus.

Une telle situation nous interroge sur le point suivant : « conduites suicidaires », complication d'un trouble psychiatrique ou comorbidité ? Les facteurs de risque suicidaire identifiés dans la littérature apparaissent en effet comme bien peu spécifiques de tel ou tel trouble psychiatrique ; s'ils devaient être spécifiques, ce serait alors bien plus d'un éventuel « trouble suicidaire ». Enfin, rappelons que la médecine est déjà coutumière du fait qu'une entité puisse à la fois en compliquer une autre et représenter néanmoins une entité comorbide à part entière. Par exemple, la toxoplasmose cérébrale, entité nosologique à part entière (l'agent est identifié) ne se manifeste quasiment que comme une complication de l'infection par le VIH.

4. Corrélat biologiques

a) Sérotonine et conduites suicidaires

De nombreuses études post-mortem réalisées sur des cerveaux de sujets décédés par suicide ont montré que les concentrations d'acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA) (métabolite principal de la sérotonine) dans le raphé et l'hypothalamus étaient diminuées ainsi que les sites de liaison à l'imipramine, majoritairement présents au niveau des transporteurs sérotoninergiques présynaptiques (Stanley & Mann, 1983). Des études autoradiographiques suggèrent que ces anomalies sont plus prononcées au niveau du cortex préfrontal ventral que du cortex préfrontal dorsolatéral (Arango, Underwood, Gubbi, & Mann, 1995). Inversement, une augmentation des récepteurs post-synaptiques 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} a été mise en évidence par plusieurs auteurs dans le cortex préfrontal de sujets ayant commis un suicide (Stanley & Mann, 1983), notamment au niveau du cortex préfrontal ventral (Arango et al., 1995). Ces résultats sont en faveur d'une diminution de l'activité sérotoninergique dans cette région.

Dès 1976, Asberg et coll. signalaient que des patients, déprimés unipolaires, ayant des taux bas de 5-HIAA dans le liquide céphalorachidien, avaient des antécédents de suicides violents (Asberg et al., 1976). De très nombreuses études devaient par la suite confirmer que les patients déprimés ayant commis un suicide, surtout violent, avaient des taux de 5-HIAA dans le liquide céphalorachidien inférieurs à ceux des déprimés n'ayant pas commis de suicide (Stein et al., 1993). Les deux tiers des patients déprimés majeurs qui ont réalisé des tentatives de suicide ont des taux plus bas de 5-HIAA que des déprimés majeurs sans antécédent de tentative de suicide. Le taux bas de 5-HIAA serait un élément prédictif de la survenue ultérieure de tentative de suicide ou de suicide (Cooper, Kelly, & King, 1992).

Au total, Lester (1995) dans une méta-analyse, retrouve des taux bas de 5-HIAA chez les sujets ayant une histoire de tentative de suicide dans 20 études sur 24, et des taux plus bas chez ceux qui ont une histoire de tentative de suicide violente (Lester, 1995). Le taux bas de

5-HIAA apparaît être un marqueur relativement stable qui est associé avec les tentatives de suicide dans des populations de patients présentant différents troubles psychiatriques, de la même façon que les taux bas intra cérébraux de 5-HT ou de 5-HIAA seraient associés avec le suicide indépendamment du diagnostic psychiatrique (G. L. Brown & Goodwin, 1986; Linnoila et al., 1983; Roy, De Jong, & Linnoila, 1989).

Par ailleurs, les sujets déprimés ou ayant un trouble de la personnalité, qui ont des antécédents de conduites suicidaires présentent une réponse diminuée à l'administration d'un agent pro-sérotoninergique, la fenfluramine (Coccaro, 1992; Coccaro et al., 1989). Plus la léthalité de la tentative de suicide est importante, plus le taux de 5-HIAA ou la réponse au test à la fenfluramine sont bas (Mann & Malone, 1997; Mann et al., 1995). Pandey et al (1990) rapportent que l'augmentation des récepteurs 5-HT_{2A} plaquettaires chez les suicidants est corrélée à la sévérité de la tentative de suicide la plus récente. Au total, trois différents indices de la fonction sérotoninergique semblent être corrélés aux conduites suicidaires indépendamment du diagnostic psychiatrique, qu'il s'agisse du taux céphalo-rachidien de 5-HIAA, de la réponse au test à la fenfluramine et de la liaison aux récepteurs 5-HT_{2A} plaquettaires (Pandey et al., 1990).

La relation trivariée entre diminution de la transmission sérotoninergique, suicide et impulsivité a été soulignée depuis longtemps : Brown et coll. ont montré que des sujets ayant un trouble de la personnalité et des antécédents de tentative de suicide avaient des taux de 5-HIAA dans le liquide céphalorachidien plus bas que des sujets ayant des antécédents de tentatives de suicide et de comportements agressifs (G. L. Brown, Goodwin, & Bunney, 1982). Linnoila et coll. ont également montré que parmi les délinquants, seuls ceux qui avaient une "personnalité impulsive" et des antécédents de tentative de suicide avaient des taux bas de 5-HIAA dans le liquide céphalorachidien (Linnoila et al., 1983). Les sujets déprimés ou présentant un trouble de la personnalité et ayant une histoire de conduites

suicidaires, ont aussi plus souvent une histoire de comportements impulsifs et agressifs. Les criminels qui ont des antécédents de conduites suicidaires ont une histoire d'agressions plus sévères que des criminels sans antécédents suicidaires (G. L. Brown & Goodwin, 1986; Virkkunen, De Jong, Bartko, & Linnoila, 1989). Il semble donc qu'existe une prédisposition fondamentale à présenter des comportements impulsifs qu'ils soient dirigés contre soi (conduites suicidaires) ou qu'ils soient dirigés contre autrui.

Au total, il apparaît clairement démontré que l'hypofonctionnement du système sérotoninergique est identifié chez les patients ayant commis une tentative de suicide violente et/ou grave. La relation trivariée entre diminution de la transmission sérotoninergique, suicide et impulsivité paraît également pertinente, mais demande à être précisée à la fois sur le plan dimensionnel et sur le plan neuropsychologique.

b) Noradrénaline et conduites suicidaires

Les études suggérant une altération des transmissions noradrénergiques sont beaucoup moins nombreuses que celles s'intéressant au système sérotoninergique et sont de surcroît très rarement *in vivo*.

On a pu montrer par exemple que le locus coeruleus dans le cerveau de patients suicidés dépressifs était appauvri en neurones noradrénergiques (Arango, Underwood, & Mann, 1996). Parallèlement, il semblerait que le taux de noradrénaline dans le cerveau de patients suicidés serait anormalement bas alors que le nombre de récepteurs α_2 adrénergiques serait augmenté (Ordway, Widdowson, Smith, & Halaris, 1994). Enfin, le binding pour les récepteurs β -adrénergiques serait plus élevé au sein du cortex préfrontal de patients suicidés (Mann, Stanley, McBride, & McEwen, 1986). Tous ces résultats souffrent du fait que les conduites suicidaires sont fréquemment accompagnées d'anxiété pouvant intervenir sur les taux de noradrénaline via l'axe adrénno-hypothalamo-hypophysaire.

c) Anomalies de la transduction

Il a été montré que l'activité de la protéine kinase C, impliquée dans la transduction du signal des récepteurs 5-HT_{2A}, était anormalement basse au niveau du cortex préfrontal de patients suicidés (Pandey et al., 1997). Par ailleurs, une déficience des sous unités α de la protéine G est associée au suicide indépendamment du diagnostic psychiatrique (Dwivedi et al., 2002). De ce fait, la *up regulation* des récepteurs pourrait être altérée par cette déficience de transduction qui résulterait en une diminution des neurones cibles corticaux comme cela a été démontré dans la dépression (Arango, Underwood, & Mann, 2002). Les patients suicidés ayant souffert de dépression présentent également des anomalies de l'activité de la protéine kinase mitogène activatrice (MAP) qui verrait son activité neurotrophique réduite dans le cerveau de ces victimes (Dwivedi et al., 2001). Il reste néanmoins à déterminer l'impact de ces anomalies sur les neurones corticaux, ces derniers étant également moins nombreux chez les individus souffrant de troubles de l'humeur.

d) Cholestérol et conduites suicidaires

Certains auteurs ont constaté une augmentation des suicides et peut-être également des tentatives de suicide et de l'idéation suicidaire chez des individus présentant des taux plasmatiques bas de cholestérol ou soumis à des déplétions en cholestérol (par des régimes pauvres en cholestérol) (Golomb, 1998; Muldoon, Manuck, & Matthews, 1990; Muldoon et al., 1993). Chez les primates, des régimes très riches en cholestérol sont corrélés à une augmentation de l'activité sérotoninergique ainsi qu'à des comportements moins agressifs ou violents (J. R. Kaplan et al., 1994). Cependant, cette association n'a jamais pu être montrée chez l'homme. Il n'est pas non plus expliqué pourquoi les effets d'un taux bas de cholestérol

sur les conduites suicidaires, obtenu par déplétion alimentaire, sont plus marqués que chez les individus traités par des statines (médicament de l'hypercholestérolémie) (Golomb, 1998). Enfin, une étude récente d'agrégation familiale rapporte une héritabilité commune de l'hypocholestérolémie, d'une nouvelle mutation de l'apolipoprotéine B (apoB-29.4) et de conduites suicidaires violentes posant ainsi les bases d'une possible explication physiopathologique de cette association (Edgar, Hooper, Poa, & Burnett, 2007).

5. Corrélats pharmacologiques

L'appréciation de l'effet des psychotropes sur la survenue de conduites suicidaires demeure complexe et controversée, même si les propriétés « antisuicides » de certains agents apparaissent de plus en plus évidentes. Une telle situation paraît plutôt paradoxale quand on connaît l'essor qu'ont pris les psychotropes dans le champ de la psychiatrie ces 30 dernières années et le nombre d'essais thérapeutiques en rapport.

Mais il est tout d'abord surprenant de constater que très peu d'essais thérapeutiques contrôlés ont eu comme objectif spécifique d'étudier l'impact des traitements sur les conduites suicidaires. Cela ne va pas sans poser nombre de questions : par exemple, est-ce que le lithium et la clozapine doivent leur vertu antisuicide, bien probable, à leur propriété respectivement thymorégulatrice ou antipsychotique ? Est-ce que la baisse de la mortalité suicidaire chez ces patients ne serait pas plutôt que l'épiphénomène d'une meilleure prise en charge thérapeutique globale ? Ne serait-elle pas la conséquence d'une action directe de ces substances sur certaines cibles clés telles que l'agressivité, l'impulsivité, connues pour leur impact sur l'apparition de conduites suicidaires ? Est-ce que ces drogues possèdent un effet sur l'idéation suicidaire ou sur les conduites suicidaires en général ? Est-ce que les vertus antisuicides de ces drogues agiraient indépendamment du diagnostic psychiatrique dit principal ? Il faut enfin reconnaître que, pour des raisons éthiques, la plupart des essais

cliniques répertoriés ne portent pas sur des patients à haut risque suicidaire, mais d'avantage sur l'idéation suicidaire.

Certains auteurs, notamment nord-américains, ont tout d'abord fait part de leur scepticisme constatant la stabilité désarmante de l'incidence du suicide au cours des années conjointement à la hausse régulière des prescriptions d'antidépresseurs et autres psychotropes (van Praag, 2002). Cependant, certaines études épidémiologiques européennes (Barbui, Campomori, D'Avanzo, Negri, & Garattini, 1999; Carlsten, Waern, Ekedahl, & Ranstam, 2001; Isacson, Bergman, & Rich, 1996; Ohberg, Vuori, Klaukka, & Lonnqvist, 1998; Rihmer, Appleby, Rihmer, & Belso, 2000) ainsi qu'une étude américaine (Olfson, Shaffer, Marcus, & Greenberg, 2003) ont suggéré que l'augmentation de l'utilisation des psychotropes seraient associée à une baisse de l'incidence du suicide.

a) Le lithium

C'est bien le lithium qui a été le psychotrope le plus étudié dans la survenue de conduites suicidaires. Après plus de quarante ans d'utilisation du lithium dans la prophylaxie du trouble bipolaire de l'humeur, la littérature suggère qu'il ait un rôle protecteur sur les conduites suicidaires (Schou, 1998). Cet effet serait indépendant de ses effets thymorégulateurs puisqu'il semble également se manifester chez les patients bipolaires n'ayant répondu que partiellement sur le plan thymique (Muller-Oerlinghausen, Muser-Causemann, & Volk, 1992; Muller-Oerlinghausen et al., 1996; Muller-Oerlinghausen et al., 1994). Bocchetta et coll. ont suivi pendant 10 ans un groupe de 100 patients traités par lithium et à haut risque de suicide du fait de leurs antécédents (Bocchetta et al., 1998). Neuf des 10 sujets suicidés avaient arrêté le lithium depuis 2 semaines à 7 ans. Le risque de suicide est 24 fois plus important après arrêt du lithium et celui de tentatives de suicide 6 fois plus important en comparant la période de traitement aux périodes antérieures à l'instauration du traitement et après arrêt. Dans cette étude, l'effet préventif sur les conduites suicidaires serait

indépendant de la qualité de la réponse thymorégulatrice. De nombreuses études de suivi en conditions naturalistiques réalisées chez des patients à haut risque suicidaire, souffrant d'un trouble bipolaire et ayant réalisé des gestes suicidaires avant d'être traités par lithium, rapportent un effet potentiel de prévention des conduites suicidaires au cours du traitement par lithium, comparativement à la période précédant la mise en route du traitement et à la période d'interruption du suivi, notée dans un certain nombre de cas. Tondo et coll., dans la revue de 28 études portant sur 17 000 patients, retrouvent une diminution significative du risque suicidaire (8.6) chez les patients traités par lithium (0.37 versus 3.2 conduites suicidaires pour 100 000 patients-année) (Tondo, Jamison, & Baldessarini, 1997). Les 161 patients qui ont arrêté le lithium ont une augmentation de 7.2 des conduites suicidaires et de 9 de suicides. Ces mêmes auteurs, dans une étude de suivi portant sur 5233 patients, rapportent une diminution très nette des actes suicidaires lorsque les patients reçoivent du lithium et une augmentation des actes suicidaires après l'interruption du traitement (Tondo et al., 1998). Enfin, dans une revue de la littérature, ces mêmes auteurs rapportent un risque 7 fois moindre de suicide chez les patients traités par lithium par rapport aux mêmes patients ne recevant pas de traitement (avant l'instauration ou après l'arrêt) et par rapport aux patients sans lithium (Tondo & Baldessarini, 2000). Baldessarini et coll. ont étendu cette méta analyse aux tentatives de suicide pour montrer que le risque de tentatives de suicide diminuait de 13 fois sous lithium (Baldessarini, Tondo, & Hennen, 2001).

Enfin, il n'existe à ce jour que 3 essais thérapeutiques prospectifs en double aveugle comparant le lithium à d'autres traitements. Une même équipe rapporta deux études sur deux ans (Prien, Klett, & Caffey, 1974) : la première concerne 205 patients récemment diagnostiqués comme maniaques randomisés entre ceux recevant le lithium et ceux recevant le placebo. La deuxième concerne 44 bipolaires et 78 unipolaires randomisés entre ceux recevant le lithium, de l'imipramine ou le placebo. Les auteurs n'ont observé aucune conduite

suicidaire chez les patients sous lithium alors qu'ils ont pu rapporter 2 suicides chez les patients sous placebo. Une étude allemande portant sur 378 patients randomisés en 4 groupes : les patients bipolaires recevaient soit du lithium, soit de la carbamazépine, les patients unipolaires recevaient soit du lithium soit de l'amitriptyline. Cinq conduites suicidaires ont été relevées sous antidépresseurs, 8 sous carbamazépine et aucune sous lithium. Si l'effet préventif du lithium sur les conduites suicidaires est patent, la réponse thymorégulatrice du lithium dans ce groupe était néanmoins moins bonne (Thies-Flechtner, Muller-Oerlinghausen, Seibert, Walther, & Greil, 1996).

De manière contradictoire, Coryell et coll. proposèrent une étude cas-témoin prospective portant sur 15 patients bipolaires suicidés, 15 bipolaires non suicidaires, 41 sujets ayant survécu à une tentative de suicide et un groupe contrôle (Coryell et al., 2001). Les auteurs ont pu aussi contrôler la compliance au traitement. Les auteurs concluent que les patients suicidés ne diffèrent pas des patients ayant réalisé une tentative de suicide en terme de traitement par lithium, remettant ainsi en cause les vertus antisuicides du lithium. Alors que de nombreux auteurs attribuent les vertus antisuicides du lithium à son action pro-sérotoninergique, une étude de suivi de 186 patients bipolaires sur 34 à 38 années, montre l'absence d'effet antisuicide du lithium quand il est pris en monothérapie, mais un fort impact antisuicide quand il est pris en combinaison avec d'autres psychotropes tels les antidépresseurs ou les antipsychotiques (F. Angst, Stassen, Clayton, & Angst, 2002). Les auteurs soulignent ainsi qu'il est malaisé d'expliquer la pharmacologie des effets antisuicides du lithium sans tenir compte de co-prescriptions telles que les antidépresseurs.

Enfin, une étude de cohorte de grande envergure, conduite au Danemark, vient récemment d'appuyer de nouveau sur le rôle protecteur du lithium quant à la survenue de suicides, et ce indépendamment de l'âge et du sexe (Kessing, Sondergard, Kvist, & Andersen, 2005).

b) Les anticonvulsivants

Les études concernant les effets antisuicides des anticonvulsivants sont bien moins nombreuses que celles impliquant le lithium, peu d'entre elles réalisées de façon contrôlées en double aveugle.

Comme détaillé plus haut, l'étude contrôlée de Thies-Flehtner et coll. rapporte 14 conduites suicidaires (5 tentatives de suicide et 9 suicides) chez 378 patients bipolaires, 9 d'entre elles étant survenues chez des patients traités par carbamazépine, concluant ainsi de l'absence d'impact de la carbamazépine sur la survenue de conduites suicidaires (Thies-Flehtner et al., 1996). Dans une étude rétrospective concernant 140 patients bipolaires traités par lithium, divalproex ou carbamazépine, toutes les tentatives de suicide et les suicides ont été recensés entre 1979 et 2002 (Yerevanian, Koek, & Mintz, 2003). Sur une période de traitement couvrant 2043 mois pour le lithium et 640 mois pour chaque anticonvulsivant, aucune différence significative du nombre de tentative de suicide n'a été observée entre les différents groupes de traitement (un seul suicide a été recensé et ne permet pas de conclure). Par ailleurs, il n'a pas été montré de différence significative sur l'apparition de tentatives de suicide entre le divalproex et la carbamazépine. Enfin, une étude en double aveugle sur un échantillon réduit de patients borderlines rapporte que la carbamazépine réduisait significativement les dyscontrôles comportementaux tels que la colère, les crises élastiques, les violences physiques, les automutilations et les tentatives de suicide comparé au placebo ($p=0.0008$) (Cowdry & Gardner, 1988). Bien que la carbamazépine ait montré son intérêt dans la prévention des états mixtes, aucune étude ne fait état des effets de celle-ci sur la survenue des conduites suicidaires chez ces mêmes patients.

c) Antipsychotiques atypiques

En dépit de la large utilisation des antipsychotiques de 1^{ère} génération, peu d'études font état de leur effet sur la survenue de conduites suicidaires. Elles présentent des résultats contradictoires et souffrent, pour la plupart d'absence de méthodologie rigoureuse et de l'absence de prise en compte de facteurs tels que la survenue d'effets latéraux notamment neurologiques ou le degré de sévérité de la maladie schizophrénique. Les antipsychotiques de seconde génération, quant à eux, ont fait l'objet de plus amples recherches.

Parmi les antipsychotiques atypiques, c'est la clozapine qui a fait l'objet d'études les plus nombreuses et rigoureuses, la plupart avançant le probable impact antisuicide chez le patient schizophrène. Au point que la clozapine fut le 1^{er} psychotrope outre atlantique à recevoir en 2003 le label « réduction du risque suicidaire » par la Food and Drug Administration (FDA). La clozapine présente un profil atypique tant sur le plan clinique que réceptologique. Sur le plan pharmacologique, la clozapine agit sur un grand nombre de récepteurs, en particulier sur le blocage des 5-HT_{2A}, dont on connaît, comme le suggèrent les études post-mortem et plaquettaires, l'implication dans la physiopathologie des conduites suicidaires. Outre son efficacité dans la schizophrénie et les troubles schizoaffectifs, les données ne manquent pas pour rapporter une efficacité de la clozapine dans les troubles de l'humeur, qu'il s'agisse d'un effet thymorégulateur et d'un effet antidépresseur comparable aux tricycliques (Calabrese et al., 1996; Meltzer, 1999; Naber & Hippus, 1990; Suppes, McElroy, Gilbert, Dessain, & Cole, 1992). Chez les patients schizophrènes traités par clozapine et suivis pendant une durée allant de 6 mois à 7 ans, Meltzer et coll. retrouvent une nette diminution des conduites suicidaires (85% pendant les 2 premières années) (Meltzer & Okayli, 1995). Cet effet était attribué à un impact sur la dépression, le désespoir, la psychopathologie et la cognition. Des études évaluant les données disponibles chez plusieurs dizaines de milliers de patients traités par clozapine rapportent des taux très abaissés de mortalité par suicide, par rapport aux taux

attendus (Allebeck, 1989; Berren, Hill, Merikle, Gonzalez, & Santiago, 1994; Newman & Bland, 1991; Walker, Lanza, Arellano, & Rothman, 1997).

Plus récemment, une vaste étude multicentrique prospective en ouvert sur 2 ans comparait l'efficacité sur la prévention de l'apparition de suicides, de la clozapine et de l'olanzapine chez 956 patients schizophrènes ou schizoaffectifs à haut risque de conduites suicidaires mais pas forcément chimiorésistants (Meltzer et al., 2003). Le taux de tentatives de suicide était significativement plus bas chez les patients traités par clozapine (0.76 ; IC95%[0.58-0.97], $p=0.03$), mais pas celui du suicide. Enfin, une récente méta analyse avance que traiter au long cours les patients schizophrènes par de la clozapine, diminuerait le risque d'apparition de conduites suicidaires par 3 (Hennen & Baldessarini, 2005).

Les études portant sur les possibles effets antisuicides de la clozapine chez des patients non schizophrènes se limitent à des *case-reports*. Enfin, au-delà du fait que la clozapine ne provoque que peu d'effets secondaires, notamment neurologiques, ses effets documentés sur des dimensions comme l'agression et l'impulsivité, pourraient expliquer son effet sur la diminution des conduites suicidaires.

Les résultats concernant d'autres antipsychotiques atypiques sont encore trop provisoires pour être mentionnés ici.

d) Les antidépresseurs

Les études portant sur les rapports entre la prescription d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les conduites suicidaires sont déconcertantes. Elles apportent tour à tour la preuve d'un effet antisuicide de ces derniers, tantôt elles démontrent leur neutralité et ou bien encore, elles nous mettent en garde contre leur effet suicidogène. Quand on connaît l'importance de la dépression, comme condition fréquemment comorbide des conduites suicidaires, quand on connaît également l'implication de la sérotonine dans les

conduites impulsives et agressives, on peut s'étonner de la quasi absence d'étude au long cours sur le risque suicidaire de patients sous antidépresseurs.

Quelques études épidémiologiques de grande envergure semblaient néanmoins conforter l'hypothèse d'un effet préventif des ISRS sur l'apparition des conduites suicidaires ; en Suède, les taux de suicide ont diminué de 19% parallèlement à la hausse des prescriptions d'antidépresseurs de 1991 à 1996 (Isacsson, 2000). De manière similaire en Finlande, une baisse de la mortalité suicidaire a pu être observée entre 1990 et 1995 (Ohberg et al., 1998). Olfson et coll. ont pu également montrer que 1% d'augmentation de la prescription d'antidépresseur était associé à une diminution de 0.23 suicide pour 100 000 adolescents par année ($p < .001$) (Olfson et al., 2003). De nombreuses études et méta analyses sont ensuite venues appuyer l'hypothèse que les ISRS diminueraient la survenue de conduites suicidaires chez le patient déprimé (F. Angst et al., 2002; Beasley, Koke, Nilsson, & Gonzales, 2000) ou pas (Verkes et al., 1998).

Mais la controverse autour de l'impact des antidépresseurs sur la survenue de conduites suicidaires s'est littéralement enflammée depuis la publication par la FDA d'une mise en garde autour de l'augmentation de l'idéation suicidaire et des conduites suicidaires chez l'enfant et l'adolescent traité par antidépresseurs. Déjà, dans les années 70, certaines études avaient rapporté le rôle potentiellement suicidogène de l'imipramine (Rampling, 1978). Par la suite, Rouillon et coll. ont conduit en essai en double aveugle sur une période de un an comparant la maprotiline (inhibiteur sélectif de la noradrénaline) et le placebo (Rouillon, Phillips, Serrurier, Ansart, & Gerard, 1989). En dépit de l'efficacité supérieure de la maprotiline sur la dépression, comparativement au placebo, une augmentation significative de l'incidence des tentatives de suicide a pu être observée chez les 767 patients traité par cet antidépresseur ($p < 0.03$). Plus récemment, une vaste étude de cohorte finlandaise suggéra que l'utilisation d'antidépresseurs augmentait considérablement le risque de réaliser une tentative

de suicide alors qu'elle diminuerait, de façon tout aussi considérable, la mortalité suicidaire (Tiihonen et al., 2006). Une étude cas-témoin tout aussi récente tendrait à montrer une nette augmentation des tentatives de suicide chez l'enfant et l'adolescent non psychotique traité par antidépresseurs, mais pas chez l'adulte (Olsson, Marcus, & Shaffer, 2006). Enfin, pour ne pas en finir avec cette polémique, une étude américano-néerlandaise, affirme que la baisse des prescriptions ISRS suite aux recommandations de la FDA et des agences européennes, s'est accompagnée d'une augmentation de la mortalité suicidaire chez l'enfant et l'adolescent (Gibbons et al., 2007).

Au total, contrairement aux psychotropes cités plus haut et à défaut d'apporter des arguments pharmacologiques à notre propos (recherche de corrélats pouvant asseoir l'idée d'une médication « antisuicide »), les études contradictoires autour de l'impact des antidépresseurs sur la survenue de conduites suicidaires mettent à mal l'idée d'une simple association conduites suicidaires – dysfonctionnement 5-HT.

6. Corrélats génétiques

a) Les études d'agrégation familiales

L'étude princeps de Egeland et Sussex s'est intéressée à la prévalence des suicides au sein de la communauté Amish en Pennsylvanie aux Etats-Unis de 1880 à 1980 (Egeland & Sussex, 1985). Vingt-six suicides ont été recensés en 100 ans au sein de cette communauté connue pour sa prohibition de l'alcool, sa non-violence et sa très forte cohésion sociale (chômage, divorce et isolement très rarement rencontrés). Vingt-quatre (92%) de ces 26 suicides concernait des sujets souffrant d'un trouble de l'humeur (uni ou bipolaire) et identifiés au sein de 4 familles à forte prévalence pour les troubles de l'humeur (Figure 1). A contrario, de nombreuses familles à forte prévalence pour les troubles de l'humeur avaient été

épargnées par le suicide et 2 des suicides recensés s'étaient produits au sein de familles sans antécédent de trouble de l'humeur. Il apparaît, en dépit du fait que le suicide semble étroitement lié au trouble bipolaire de l'humeur, qu'il existerait une héritabilité du suicide distincte de celle du trouble de l'humeur.

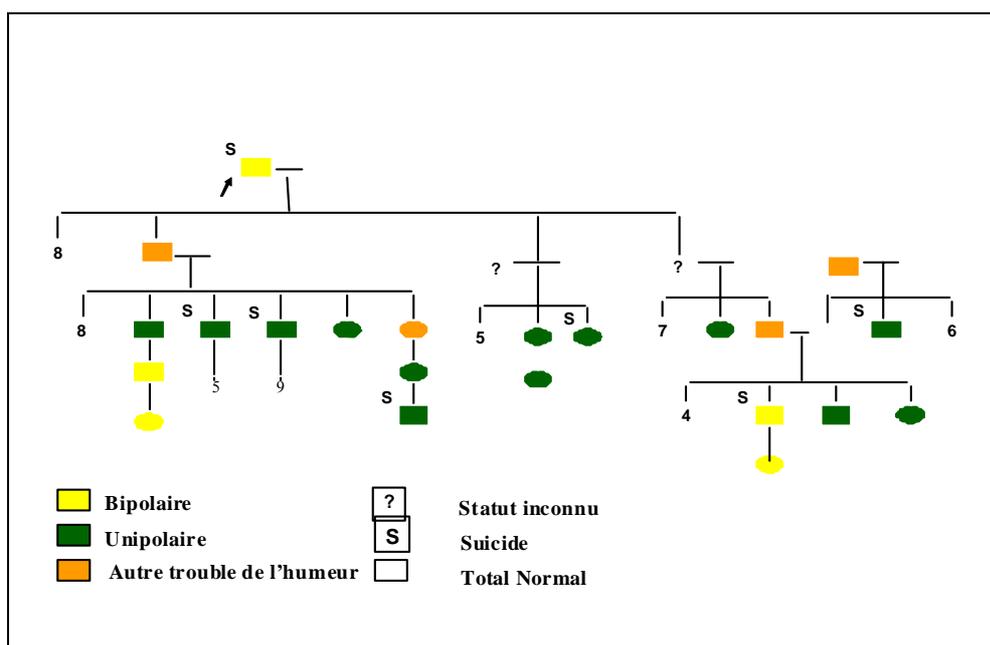


Figure 2 : Pedigree à forte prévalence de suicides issu de la communauté Old Order Amish (Egeland & Sussex, 1985)

Une autre étude importante a été réalisée en population clinique. Cette étude, dite « IOWA 500 » a porté sur une population de 525 patients psychiatriques (200 schizophrènes, 100 maniaques et 225 dépressifs), de 160 témoins et de leurs apparentés qui ont été suivis pendant environ 30-40 ans (Tsuang, 1983). Pendant cette période, 30 sujets se sont suicidés. 29 de ces suicides sont survenus chez des patients souffrant de troubles psychiatriques et chez un témoin (5.5% vs 0.6%). Les auteurs ont par ailleurs observé que les apparentés de sujets

souffrant de troubles psychiatriques ont un risque de suicide 8 fois supérieur à celui des apparentés de témoins. Le risque chez les apparentés des 29 patients suicidés était 4 fois celui des apparentés de patients non décédés par suicide.

Dans une étude portant sur 5 845 patients psychiatriques hospitalisés, Roy (1983) rapporte une histoire familiale de suicide chez 243 patients (4.2%) (Roy, 1983).

D'autres études sont venues depuis conforter cette observation. Mitterauer et coll (Mitterauer, Leibetseder, Pritz, & Sorgo, 1988), dans une étude comparant 342 patients bipolaires avec antécédent familial de trouble bipolaire et de suicide et 80 patients bipolaires avec antécédent familial de trouble bipolaire mais pas de suicide, ont démontré une association entre antécédent familial de conduites suicidaires et histoire personnelle de conduites suicidaires. De plus, cette étude a permis de montrer que l'héritabilité des comportements suicidaires est indépendante de celle du trouble de l'humeur. L'étude de Brent et coll. (1996) qui porte sur des familles d'adolescents décédés par suicide, a pris en compte ce facteur de confusion potentiel lié à l'existence d'une psychopathologie familiale (Brent et al., 1996). Les auteurs rapportent comme attendu, une prévalence élevée des tentatives de suicide chez les apparentés de premier degré des adolescents suicidés en comparaison à des apparentés d'adolescents témoins. De plus, ils ont observé que cette différence restait significative en appariant pour l'existence de troubles psychiatriques (axe I et axe II) chez le probant et les apparentés. Les auteurs concluent que la susceptibilité aux conduites suicidaires est un trait familial indépendant des troubles psychiatriques de l'axe I et de l'axe II, et qui serait associée au dyscontrôle de l'agressivité.

Brent et coll. parviennent à la même conclusion quand ils comparent la descendance de patients bipolaires avec antécédent de conduites suicidaires et celle de patients bipolaires sans antécédent de conduites suicidaires (Brent et al., 2002).

b) Les études de jumeaux

Elles permettent d'évaluer l'importance des facteurs génétiques, sous réserve de disposer d'un nombre suffisant de couples monozygotes (MZ) et dizygotes (DZ). Si l'on accepte que le poids des facteurs environnementaux soit équivalent chez les jumeaux MZ et DZ, l'existence d'un taux de concordance plus élevé pour une affection chez les MZ que chez les DZ est très en faveur d'une vulnérabilité génétique pour l'affection étudiée. Notons, parmi les études de jumeaux, l'analyse combinée par Roy et al (1991) de toutes les paires de jumeaux publiées (n=399) qui retrouve une différence significative ($p < 0.001$) entre la concordance pour le suicide chez les MZ (13,2% ; 17/129) et celle des dizygotes (0.7% ; 2/270) (Roy, Segal, Centerwall, & Robinette, 1991). Une autre étude observe l'existence de tentative de suicide chez le co-jumeau vivant de jumeau décédé par suicide (Roy, Segal, & Sarchiapone, 1995). La concordance des jumeaux monozygotes (10/26) pour les conduites suicidaires est significativement supérieure à celle observée chez les dizygotes (0/9). Ceci conforte l'idée d'une vulnérabilité génétique commune aux tentatives de suicide et aux suicides.

Les résultats des études de jumeaux peuvent toutefois connaître une explication psychologique, qui représente un facteur de confusion dans les études concernant les conduites suicidaires. Les conduites suicidaires chez les co-jumeaux monozygotes vivant peuvent être une réponse à la perte de leur jumeau. Ainsi, quelle que soit la nature de la mort d'un des jumeaux on devrait retrouver des taux de conduites suicidaires plus important chez les co-jumeaux MZ que chez les co-jumeaux DZ, compte tenu de leur proximité sociale plus importante. Par contre, dans le cas de l'existence d'un facteur de vulnérabilité génétique pour les conduites suicidaires, il ne devrait pas exister de différence dans la prévalence des conduites suicidaires chez les co-jumeaux dont le jumeau est décédé d'une cause différente du

suicide. Roy et coll (2001) dans une étude portant sur 166 MZ et 79 DZ dont un des jumeaux est décédé de mort “ naturelle ”, ne retrouvent pas de différence dans la fréquence de survenue des conduites suicidaires chez les MZ et chez les DZ, cette fréquence étant d’ailleurs basse (Roy & Segal, 2001). Cette étude, renforce la valeur des études de jumeaux pour suggérer que la concordance pour le suicide, et les TS, chez les jumeaux soit bien le reflet d’une prédisposition génétique pour les conduites suicidaires.

Les troubles psychiatriques représentent un autre facteur de confusion possible. En effet, les paires de jumeaux monozygotes peuvent être plus concordantes pour les troubles psychiatriques associés aux conduites suicidaires. L’étude de Statham et coll. portant sur 5995 jumeaux a spécifiquement étudié cette question (Statham et al., 1998). Les paires de jumeaux recrutées, issues de la population générale, ne l’ont pas été sur la base de conduites suicidaires. Néanmoins, en contrôlant pour l’existence d’une histoire psychopathologique, les événements de vie et les mesures de neuroticisme, la concordance pour l’histoire de conduites suicidaires reste plus forte chez les MZ que chez les DZ. De plus, la proximité sociale et un effet de contagion n’expliquent pas ces résultats. Les auteurs rapportent une héritabilité de 55% pour les tentatives de suicide graves.

c) Les études d’adoption

Les études d’adoption représentent un bon moyen pour distinguer l’effet des facteurs génétiques des effets de l’environnement familial. Elles sont basées sur la comparaison des taux de suicides observés à la fois chez les parents biologiques et adoptifs de sujets adoptés précocement et chez les apparentés de témoins appariés. En ce qui concerne les conduites suicidaires, les études disponibles dans la littérature ont été réalisées à partir des données du Registre des adoptions de Copenhague, et publiées en collaboration avec des chercheurs américains (Schulsinger, Kety, Rosenthal, & Wender, 1979; Wender et al., 1986). La

première étude a porté sur 57 adoptés décédés par suicide et 57 adoptés témoins appariés pour l'âge et le sexe (Schulsinger et al., 1979). La prévalence des décès par suicide chez les apparentés biologiques de sujets décédés par suicide (12/269, 4,5%) est significativement supérieure à celle rencontrée chez les apparentés adoptifs de ces mêmes sujets (0/148) ainsi qu'à celle rencontrée chez les apparentés biologiques et adoptifs des témoins (respectivement 2/269 soit 0,7%, et 0/150). A l'aide du registre des hospitalisations psychiatriques, ces auteurs ont pu ensuite établir que seuls 50% (6/12) des sujets décédés par suicide avaient souffert d'un trouble psychiatrique ayant justifié une hospitalisation. Ces résultats ont fait évoquer à leurs auteurs dès 1979, l'existence d'une vulnérabilité génétique aux conduites suicidaires indépendante ou additive à celle retrouvée pour les pathologies psychiatriques. Cette «prédisposition biochimique» génétiquement déterminée s'exprimerait à travers une incapacité à contrôler des comportements impulsifs potentialisés ou déclenchés dans des conditions de stress ou de troubles psychiatriques (dépression par exemple).

d) Les études de génétique moléculaire

Plus récemment, plusieurs études de génétique moléculaire ont testé l'existence d'une association entre comportements suicidaires et différents polymorphismes des marqueurs du système sérotoninergique (pour revue voir (Malafosse, 2005)).

Gène codant pour la Tryptophane hydroxylase (TPH1)

- Enzyme étape limitante de la synthèse de 5HT
- Localisé sur le chromosome 11p15
- 2 polymorphismes (A779C et A218C) dans l'intron 7

Le groupe de Linnoila a étudié un polymorphisme à deux allèles (A779C) localisé dans l'exon 7 du gène de la tryptophane hydroxylase (TPH), enzyme-clé de la synthèse de la

sérotonine, dans une population de criminels alcooliques violents appariés à des témoins pour l'âge, le sexe et l'origine sociale (Nielsen et al., 1994; Nielsen et al., 1998). La population de criminels était stratifiée pour l'impulsivité, définie par le caractère prémédité (non impulsifs) ou non (impulsifs) du crime, et pour les antécédents de geste suicidaire. La fréquence de l'allèle A779 est de 0,57 dans la sous population de criminels alcooliques violents impulsifs sans antécédents de geste suicidaire (N=50), de 0,43 chez les impulsifs avec antécédents de geste suicidaire (N=72) et de 0,44 chez les témoins.

Dans une étude portant sur un nombre très limité de caucasiens (N=51), Mann et coll. (1997) ont observé une différence de l'allèle A779 entre déprimés majeurs avec antécédents suicidaires (N=29 ; 0,41) et sans antécédents suicidaires (N=22 ; 0,20) (Mann et al., 1997). Cependant, l'interprétation de ces données pose problème ; si le nombre de patients étudiés reste trop faible pour pouvoir permettre une conclusion fiable, il n'en demeure pas moins que la fréquence de l'allèle A779 dans toutes les populations de témoins étudiées à ce jour se situe entre 0,35 et 0,43 (Bellivier et al., 1998; Nielsen et al., 1994; Nielsen, Jenkins, Stefanisko, Jefferson, & Goldman, 1997; Nielsen et al., 1998). Il est donc peu vraisemblable que la différence observée soit due à une augmentation de la fréquence de l'allèle A779 chez les déprimés suicidaires.

En utilisant la stratégie de « gène candidat », Bellivier et coll. (1998) ont mis en évidence, dans une étude d'association portant sur une population de 152 patients bipolaires, une association entre le gène TPH (allèle A218) et le trouble bipolaire. La fréquence d'un variant allélique rare dans une population de caucasiens, était ici significativement supérieure chez les bipolaires. Une seconde analyse des données a permis de suggérer que cette association soit en fait due au sous-groupe de patients ayant des antécédents suicidaires, et en particulier à ceux ayant fait une tentative de suicide violente, chez qui la présence de l'allèle recherché était plus importante encore. En parallèle, dans une étude utilisant une approche

transnosographique, Abbar et coll. ont comparé chez 231 suicidants quel que soit leur diagnostic psychiatrique et 281 sujets contrôles, la fréquence des variants alléliques du gène TPH (Abbar et al., 2001). Les conduites suicidaires étaient classées en violentes et non-violentes. Les diagnostics portés sur l'axe I étaient ceux qui sont généralement associés à un risque élevé de conduites suicidaires (trouble dépressif majeur, schizophrénie, dépendance à l'alcool et aux toxiques). Cette approche transnosographique a permis de mettre en évidence des associations significatives entre les conduites suicidaires et certains variants alléliques du gène TPH (A218). Cette relation était encore plus marquée lorsqu'il s'agissait de patients ayant tenté de se suicider de façon violente et ce, indépendamment du diagnostic psychiatrique principal. Il faut rappeler que l'allèle de l'intron 7 associé avec les conduites suicidaires a également été associé avec des taux bas de 5-HIAA (Jonsson et al., 1997) et une réponse atténuée de prolactine au test à la fenfluramine (Manuck et al., 1999) ce qui contribue à accroître la robustesse de ces résultats.

En dépit de quelques résultats discordants (Abbar et al., 1995), deux récentes méta analyses ont clairement confirmé l'implication du gène codant pour la TPH1 (polymorphismes A779C, A218C mais pas A6526G) dans la vulnérabilité aux conduites suicidaires et ce, indépendamment du diagnostic psychiatrique (Bellivier, Chaste, & Malafosse, 2004; Li & He, 2006).

Gène du transporteur de la Sérotonine (5-HTT)

- responsable de la recapture de la sérotonine depuis la synapse
- localisé sur le chromosome 17q11-12
- polymorphismes fonctionnels VNTR dans intron 2 et 5-HTTLPR dans la région du promoteur (allèle « s » et « l »)

Le polymorphisme 5-HTTLPR du gène du transporteur de la sérotonine a été testé dans plusieurs études d'association. La présence de l'allèle court « s » serait associée à une

expression diminuée du transporteur de la sérotonine. Courtet et coll. ont comparé 51 patients caucasiens ayant réalisé une tentative de suicide violente à 139 sujets contrôles de même origine ethnique sans antécédent de tentative de suicide (Courtet et al., 2001). La fréquence de l'allèle « s » ainsi que celle du génotype ss était significativement plus élevée chez les patients ayant réalisé une tentative de suicide violente comparés aux sujets contrôles. Cette étude suggère que des modifications dans l'expression du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTT) puissent être impliqués dans les comportements suicidaires violents et ce, indépendamment du diagnostic psychiatrique. Ce résultat vient confirmer ceux rapportés par d'autres études antérieures qui suggèrent l'existence d'une association entre l'allèle « s » et les conduites suicidaires violentes, qu'il s'agisse de tentatives de suicide ou de suicides accomplis. Bellivier et coll. (2000) ont rapporté une augmentation significative de l'allèle « s » chez des patients souffrant de troubles de l'humeur ayant présenté des conduites suicidaires violentes (Bellivier et al., 2000). Par ailleurs, Gorwood et coll (2000) ont mis en évidence une association entre l'allèle « s » et les caractères de sévérité et de répétition des conduites suicidaires dans une population de 110 patients alcooliques comparés à 61 contrôles, et ce avec un « effet dose » sur la léthalité et le nombre de tentatives de suicide (Gorwood, Bellivier, Adès, & Leboyer, 2000). Une équipe allemande a confirmé l'existence de cette association dans une population de patients alcooliques (Preuss, Koller, Soyka, & Bondy, 2001). L'association de l'allèle s serait corrélée au risque sur la vie entière de faire une tentative de suicide chez les patients alcoolo dépendants de sexe masculin (Limosin et al., 2005). Plus récemment encore, Courtet et coll. ont pu montrer au sein d'une population de 103 patients hospitalisés après une tentative de suicide, que les individus porteurs du génotype ss étaient plus à risque de faire une nouvelle tentative de suicide dans l'année qui suit que les patients porteurs du génotype ll (odds ratio = 6.5, 95% CI [1.18-35.84]) (Courtet et al., 2004). De surcroît, même si les porteurs du génotype ss étaient significativement plus impulsifs, une

analyse multivariée confirme un effet indépendant à la fois du génotype ss et de l'impulsivité sur le risque de récurrence à un an.

Enfin, deux récentes méta analyses confirment l'implication de l'allèle s du 5-HTTLPR dans la vulnérabilité aux conduites suicidaires et ce, quel que soit le diagnostic psychiatrique associé ($p=0.0068$; odds ratio=0.88 [0.8, 0.97]) (Li & He, 2007; Lin & Tsai, 2004). Cette association est par ailleurs d'autant plus forte que le geste suicidaire est violent. Les résultats demeurent encore préliminaires pour ce qui concerne le polymorphisme VNTR (Hranilovic et al., 2003; Yen, Hong, Hou, Wang, & Tsai, 2003).

Autres gènes candidats

Une étude récente rapporte une fréquence statistiquement plus élevée des allèles uVNTR 2-3 de la monoamine oxydase A chez des hommes ayant des antécédents de tentatives de suicide violentes comparativement aux hommes ayant des antécédents de tentative de suicide non violentes (Courtet et al., 2005). Plus récemment, la même équipe a pu mettre en évidence une association significative entre une activité élevée du génotype val/val du polymorphisme val1158met de la catechol-O-méthyltransférase (COMT), avec le fait d'avoir des antécédents de tentatives de suicide comparativement à des sujets contrôles (Baud et al., 2007). Cette association était encore plus forte chez les femmes présentant des traits de colère.

Quelques études ont concerné l'expression du gène codant pour le *brain-derived-neurotrophic factor* (BDNF), une des plus importantes neurotrophines directement impliquée dans la physiopathologie de plusieurs fonctions cérébrales telles que la plasticité synaptique ou la survie cellulaire. Une baisse de l'expression du gène codant pour le BDNF a été ainsi retrouvée dans le cerveau de patient suicidés (Dwivedi et al., 2003) ; le nombre de l'allèle G196 du polymorphisme G196A du BDNF serait de plus associé à la sévérité des conduites

suicidaires chez les patients bipolaires indépendamment de l'allèle *s* du 5HTTLPR (Vincze et al., 2008).

Quelques études concernant d'autres gènes candidats comme la TPH 2, les 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} et 5-HT_{1B} (gènes codant pour les récepteurs de la sérotonine) ont montré des résultats encore préliminaires qui attendent d'être confirmés.

7. Corrélats neuroanatomiques

Dans leur article de revue, Bechara et coll (2000) ont élaboré une hypothèse de marqueur somatotopique qui propose un support anatomique et cognitif à la « prise de décision », elle-même corrélée aux conduites suicidaires (Bechara, Damasio, & Damasio, 2000). Ingvar a proposé un modèle similaire pour ce qui est des actes volitionnels (Ingvar, 1994). Ces modèles impliquent tous deux le cortex préfrontal ventromédian (CPF-VM) ainsi que ses connexions avec l'amygdale, les cortex somatosensoriels et insulaires et la substance blanche. Des lésions au sein du cortex préfrontal ventromédial entraînent une altération des compétences sociales (déficits des facultés à respecter les conventions sociales et à prendre des décisions) alors que la mémoire, l'attention, le langage et plusieurs autres facultés cognitives demeurent intactes. Par ailleurs, le CPF ainsi que le système sérotoninergique ont tous deux été liés au contrôle des impulsions et il s'est avéré que les patients souffrant de conduites suicidaires tendent à être plus impulsifs (Mann et al., 1999; New et al., 2002; Van Praag, 1991). Au cours de la *Iowa Gambling Task*, les individus souffrant de lésions du CPF-VM continuent de persister dans la sélection de cartes issues de la pile correspondant aux cartes perdantes (ce qui finit par entraîner la banqueroute plutôt que la possibilité de gagner des gains plus importants) significativement plus longtemps que les sujets contrôles qui ont plus rapidement compris qu'il fallait les éviter (Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson,

1994). La conductance cutanée est estompée chez les sujets présentant de telles lésions pendant la phase au cours de laquelle les individus sains apprennent à éviter les cartes offrant peu de chance de gain, suggérant ainsi qu'une réponse émotionnelle paraît nécessaire à un changement de prise de décision. Les individus souffrant de lésions du lobe frontal sont généralement impulsifs et leur faculté de prise de décision est pauvre sans qu'ils soient pour autant dans la prise de risque (L. A. Miller, 1992; Rogers et al., 1999).

Ingvar a pu avancer que le CPF serait activé lors de tâches d'imagination, tâches qui feraient parties du processus aboutissant à la mise en œuvre d'actes volitionnels (Frith, Friston, Liddle, & Frackowiak, 1991; Ingvar, 1994). Le CPF permettrait de se rendre compte des conséquences d'actions futures ; en cas d'altération lésionnelle, on peut alors penser qu'il occasionne plus d'actes impulsifs ou suicidaires. Davidson et coll. ont proposé une description anatomique des circuits de l'émotion et de l'agressivité (R. J. Davidson, Putnam, & Larson, 2000). Dans leur modèle, la colère provoque l'activation du cortex orbito-préfrontal et du cortex cingulaire antérieur dans le but de supprimer les émotions (Blair, Morris, Frith, Perrett, & Dolan, 1999) incluant des projections inhibitrices vers l'amygdale. Des lésions du CPF interfèrent alors avec l'extinction de la réponse aversive conditionnée, témoignant d'une perte de sa capacité d'inhibition (Morgan, Romanski, & LeDoux, 1993). Des données issues de l'imagerie (tomographie par émission de positron – PET) suggèrent également une relation inverse entre l'activité du CPF et celle de l'amygdale (Drevets et al., 1992).

Par ailleurs, Mann et coll. ont pu montrer par des techniques de PET, un lien entre l'activité du CPF et la réponse sérotoninergique après stimulation par la fenfluramine sur les conduites impulsives et suicidaires (Mann et al., 1996). La même équipe a réalisé une étude autoradiographique sur des cerveaux de patients suicidés et a pu montrer une diminution du transporteur de la sérotonine ainsi qu'une augmentation du binding pour les récepteurs 5-5-

HT_{1A} de la sérotonine au niveau du CPF-VM (Arango et al., 1995). Enfin, partant du fait qu'une activité sérotoninergique basse est corrélée avec une forte léthalité des tentatives de suicide au sein de patients déprimés et que des études de cerveaux post mortem ont isolé des anomalies des récepteurs sérotoninergique au sein du CPF, Oquendo et coll. ont étudié par l'imagerie fonctionnelle (PET), la réponse métabolique à une stimulation sérotoninergique à la fenfluramine chez 16 patients dépressifs ayant des antécédents de tentatives de suicide à forte léthalité versus 9 patients dépressifs ayant des antécédents de tentatives de suicide de faible léthalité (Oquendo et al., 2003). Ils ont ainsi pu montrer qu'un hypofonctionnement sérotoninergique du CPF, notamment de ses parties ventromédianes et latérales, était corrélé avec une forte léthalité des tentatives de suicide, une faible impulsivité et une forte intentionnalité suicidaire.

8. Corrélats neuropsychologiques

Les connaissances en matière de fonctionnement cognitif chez les individus ayant présenté des conduites suicidaires demeurent relativement limitées même si certaines études ont pu en repérer des altérations sans qu'il fût toutefois aisé de les distinguer des dysfonctionnements cognitifs très fréquents dans presque toutes les pathologies psychiatriques (Mann et al., 1999). Le suicidant a longtemps été qualifié de « cognitivement rigide » sur la base de résultats de tâches de performances et de flexibilité (Levenson & Neuringer, 1971; Neuringer, 1964; Pollock & Williams, 1998; Schotte & Clum, 1987). Rourke et coll. ont pu suggérer qu'une défaillance de l'apprentissage non verbal pouvait conduire à développer des conduites suicidaires (Rourke, Young, & Leenaars, 1989). Bartfai et coll. rapportèrent, par le biais de mesures neuropsychologiques standardisées, des performances altérées de la fluence verbale et non verbale ainsi que du raisonnement au sein d'un petit groupe de patients ayant récemment tenté de se suicider comparativement à des patients souffrant de douleurs

chroniques et des patients contrôles sains (Bartfai, Winborg, Nordstrom, & Asberg, 1990). Cependant, Ellis et coll ne retrouvèrent aucune différences neuropsychologiques entre patients suicidants et non suicidants (Ellis, Berg, & Franzen, 1992).

Le groupe de Mann compara une population de 50 dépressifs non traités (21 patients sans antécédent de tentatives de suicide, 14 avec antécédent de tentative de suicide faiblement létale et 15 avec antécédent de tentative de suicide hautement létale) versus 22 témoins sains (Keilp et al., 2001). La batterie neuropsychologique utilisée comprenait des tests explorant 5 domaines distincts : le fonctionnement intellectuel général, les facultés motrices, l'attention, la mémoire et le fonctionnement exécutif. Les patients qui rapportaient des antécédents de tentatives de suicide hautement létales rapportaient des performances très altérées des fonctions exécutives (Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test entre autres) comparativement à tous les autres groupes, ainsi que des performances très altérées comparativement aux témoins sains pour ce qui était du fonctionnement intellectuel général, de l'attention et de la mémoire. Les auteurs rapportent que, d'une manière générale, les altérations des fonctions exécutives sont en relation avec le cortex préfrontal (CPF) et ce, indépendamment de la sévérité de la dépression, et qu'elles pourraient bien constituer un facteur de risque suicidaire indépendamment du diagnostic de dépression comorbide.

Plus récemment, Jollant et coll. se sont intéressés à une population de 32 patients ayant des antécédents de tentative de suicide violentes, 37 ayant des antécédents de tentatives de suicide non violente, 25 patients souffrant de trouble de l'humeur sans antécédent de tentative de suicide et 82 sujets contrôles sains (Jollant et al., 2005). Ils ont mesuré l'impulsivité, la colère, l'hostilité, l'agressivité, l'instabilité émotionnelle ainsi que la « prise de décision » à l'aide de la Iowa Gambling Task en raison des liens probables entre cette fonction cognitive, le CPF et le fonctionnement sérotoninergique. Comme on l'a vu plus haut, au cours de la *Iowa Gambling Task*, les individus souffrant de lésions du CPF ventromédian continuent de

persister dans la sélection de cartes issues de la pile correspondant aux cartes perdantes (ce qui finit par entraîner la banqueroute plutôt que la possibilité de gagner de grosses sommes) significativement plus longtemps que les sujets contrôles qui ont plus rapidement compris qu'il fallait les éviter. Ils rapportèrent alors que les deux groupes de suicidants avaient des performances significativement plus altérées que le groupe témoin et que les patients ayant des antécédents de tentatives de suicide violentes avaient également des performances plus altérées que les patients souffrant de trouble de l'humeur sans antécédent de tentative de suicide. Ces différences ne s'expliquaient pas par l'âge, le niveau intellectuel, le niveau d'éducation, le nombre total de tentatives de suicide dans les antécédents, l'âge à la première tentative de suicide, le diagnostic de l'axe I ou la prise de traitement. Par ailleurs, les auteurs ont retrouvé une corrélation positive entre les scores obtenus à la *Gambling Task* et les scores d'instabilité émotionnelle et d'agressivité, ainsi qu'une absence de corrélation avec l'impulsivité. Ces résultats sont de fait concordants avec l'étude d'imagerie fonctionnelle d'Oquendo et coll. citée plus haut (Oquendo et al., 2003).

E. CONCLUSION ET ANALYSE CRITIQUE DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

Cette revue de la littérature a été organisée de telle sorte qu'elle puisse mettre en avant plusieurs points.

- C'est bien l'hétérogénéité de l'entité « conduite suicidaire » qui nous apparaît en premier lieu : hétérogénéité conceptuelle, sémantique, sémiologique, phénotypique, épidémiologique, critériologique. Et même si les classifications actuelles semblent « débarrassées » de toutes préoccupations conceptuelles, c'est bien le démembrement phénotypique des conduites suicidaires qui continue de poser problème. Phénotype qui, au gré des études, garde aujourd'hui encore une délimitation floue (intégration ou pas de l'idéation

suicidaire ? que penser des injonctions suicidaires hallucinatoires ?), confuse (l'intentionnalité et la léthalité d'une tentative de suicide ont longtemps été synonymes) ou encore en proie à de nombreuses redondances (« *je veux valider une échelle d'intentionnalité suicidaire ; je recrute des patients admis suite à une tentative de suicide ; j'exclue au préalable tous les patients qui n'ont pas « vraiment » voulu mourir, car je sais que je ne pourrais plus alors parler véritablement de TS* »). On comprend donc pourquoi la littérature scientifique continue de rapporter régulièrement des travaux purement cliniques ou métrologiques, bien consciente de la nécessité d'améliorer la compréhension du phénotype « conduites suicidaires » et des efforts à continuer à faire dans ce sens.

- Parallèlement, en dépit de cet état de fait, on a pu assister, ces dernières décennies, à l'émergence de nombreux arguments de validité au point que la légitimité de l'entité nosologique « conduites suicidaires » puisse être désormais postulée. Et il est tout à fait intéressant de constater que ces corrélats, dans leur diversité et leur pertinence, ont pu s'imposer, au fil des décennies, au-delà même de l'hétérogénéité phénotypique de l'entité qu'ils sont censés valider (en témoigne la variabilité des critères d'inclusion retenus dans les différentes études). Alors, disposons-nous de suffisamment d'arguments de validité pour proposer l'intégration des « conduites suicidaires » dans le futur DSM ? D'autres entités n'ont certainement pas du devoir réunir autant d'arguments pour y figurer.

- Mais, s'il convenait de faire figurer les conduites suicidaires dans les nouvelles classifications internationales, comment rédigerions nous nos critères ? Qu'y intégrerions-nous ? Et c'est bien là tous le paradoxe : nous savons que l'entité que nous ne savons qu'approcher est très probablement valide ! On se rapproche alors de la position inconfortable du spécialiste en physique quantique qui, à force d'approcher la particule qu'il traque, la voit s'éloigner toujours un peu plus... Quelles explications pourrions-nous alors avancer pour tenter de comprendre ce paradoxe ?

- *les conduites suicidaires représentent une entité tellement valide qu'elle ne souffre que peu des imperfections de sa délimitation.* Voilà donc un encouragement à mener de front tant des travaux de démembrement phénotypique que les travaux de recherche de nouveaux corrélats.

- *les travaux de validation, en dépit des imperfections de délimitations phénotypiques, parviennent à prendre en compte un sous phénotype ou bien encore un phénotype intermédiaire des conduites suicidaires, encore inconnu qui lui, serait pour le coup valide.*

On a par exemple longtemps « accusé » la psychiatrie biologique et génétique de faire l'amalgame entre conduites suicidaires et impulsivité, avant que le distinguo entre le caractère violent d'une conduite suicidaire, son caractère léthal ou son caractère impulsif ne vienne démentir une telle assertion.

En adoptant la même approche de validation que celle employée par Robins et Guze (Robins & Guze, 1970) détaillée plus haut, nous avons publié une revue de la littérature autour des conduites suicidaires (Leboyer, Slama, Siever, & Bellivier, 2005). Il nous est en effet apparu que de nombreux travaux ont permis, ces dernières décennies, de mettre en évidence une association tout à fait intéressante entre conduites suicidaires et ce qui pourrait constituer autant de critères de « validation externe » : hypofonctionnement sérotoninergique dans le liquide céphalo-rachidien et dans le cerveau de patients suicidés ; transmission génétique du risque suicidaire indépendamment de la transmission de l'éventuel trouble psychiatrique associé ; et, plus récemment, association entre conduites suicidaires et gènes impliqués dans le système sérotoninergique. En dépit de ces résultats tout à fait concordants et en dépit de la forte prévalence des conduites suicidaires, nous rappelons que le « trouble suicidaire » n'est à ce jour toujours pas reconnu comme une entité nosologique à part entière dans les classifications standardisées ; de plus, une évaluation spécifique des conduites

suicidaires tant sur le plan clinique que familial n'est que très rarement mise en œuvre en pratique clinique courante ; enfin, nous ne disposons pas, à ce jour, de stratégies thérapeutiques spécifiques des conduites suicidaires. Nous apportons ensuite plusieurs explications à cette carence :

- les conduites suicidaires sont la plupart du temps associées à un trouble psychiatrique considéré comme « principal » et ne sont de ce fait souvent considéré que comme une complication d'un trouble psychiatrique déjà existant ou comme faisant partie intégrante de sa symptomatologie, mais aucunement comme une possible entité à part entière qui serait alors comorbide.

- Nous soulignons ensuite, qu'en dépit de centaines de publications, il n'existe toujours pas, à ce jour, de nomenclature valide et usitée des conduites suicidaires qui tienne compte d'un quelconque modèle intégratif.

- Nous passons ensuite en revue les différents critères de validités comme définis par Robins et Guze : (1) description clinique fine mettant en évidence des profils de symptômes et permettant une délimitation d'avec d'autres entités syndromiques, des caractéristiques démographiques spécifiques, des facteurs de risque, (2) des études de laboratoire incluant des études post-mortem, (3) des études d'agrégation familiale et de génétique.

- Pour souligner enfin qu'une telle approche nosologique des conduites suicidaires (« le trouble suicidaire »), au-delà de son intérêt scientifique, aurait l'avantage d'aider à l'élaboration de stratégies d'évaluation plus pertinentes et permettrait l'émergence de recommandations thérapeutiques spécifiques.

Suicidal Disorders: A Nosological Entity Per Se?

MARION LEBOYER,* FREDERIC SLAMA, LARRY SIEVER, AND FRANK BELLIVIER

An extensive body of data has repeatedly shown in the past decades that suicidal behaviors are associated with several external validators such as low serotonergic activity in body fluids and in brains of suicide victims, genetic transmission of suicide risk independently of transmission of associated major psychiatric disorders, and more recently association with several serotonin-related genes. Despite these concordant findings, suicidal behaviors are still not considered as a nosological entity per se in standardized classification. The aim of this study is to review the existing literature establishing the validity of this entity through clinical, genetic, biochemical, and therapeutic arguments all leading to the need to recognizing suicidal behavior as an independent and possibly dimensional clinical entity. © 2005 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: suicidal behavior; nosology; therapeutics

INTRODUCTION

An extensive body of data has repeatedly shown in the past decades that suicidal behavior is associated with several external validators such as low serotonergic activity in body fluids and in brains of suicide victims [Mann, 2003], genetic transmission of suicide risk independently of transmission of associated major psychiatric disorders [Brent et al., 1996], and more recently

association with several serotonin related genes [Arango et al., 2003]. Despite these concordant findings, despite the high prevalence of suicidal disorders (1–40 suicide victims per 100,000 persons worldwide) [Mann, 2002], suicidal disorders are still not considered as a nosological entity per se in standardized classification; no specific clinical and familial assessment of suicide is performed, and no specific therapeutic strategies of the suicidal behavior are being offered to patients. This situation can be explained first by the fact that suicide is very often associated with another psychiatric disorder which is usually considered as primary (axis I and/or axis II disorders). For example, it is well known that 60% of completed suicides occur during a mood disorder, or else that 40% of suicides occur in alcohol abusers or dependents [Barraclough et al., 1974; Rich et al., 1988; Beautrais et al., 1996]. So far, suicide is considered either as a complication of the primary diagnosis and/or as part of the symptoms of the disorder itself, but not as a diagnosis per se. Second, despite hundreds publications on suicide, there is generally no accepted nomenclature to define suicide-related behaviors. Suicidal behavior refers to the occurrence of suicide attempts, defined as self-directed injurious acts with some intent to end one's own life. Suicidal behavior ranges from fatal acts (com-

pleted suicides) to highly lethal and failed suicide attempts (with high intention to die) and to low-lethality attempts (usually impulsive attempts triggered by a social crisis) [Mann, 2002]. Suicidal behavior can thus be classified according to intent to die (escape, revenge, altruistic, risk-taking, ordeal, game, self-sacrificing), suicidal ideation, method and lethality (medical danger to life, violent or non violent), cognitive impairments (impulsivity, aggressiveness), or mitigating circumstances (delirium, intoxication, socio-demographic conditions). Suicidal behavior can of course be assessed, with various types of instruments such as clinician-rated suicide instruments (scale for suicide ideation [Beck et al., 1979], Risk Rescue Rating Scale [Weisman and Worden, 1972], Suicide Intent Scale [Beck et al., 1974]), self-rated suicide instruments, self-rated buffers against suicide (Reasons for Living Inventory [Linehan et al., 1983]), instruments focused on children and adolescent [Range and Knott, 1997].

Despite this confusing clinical situation that leads to consider suicidology as a Tower of Babel [O'Carroll et al., 1996], we aim here to provide a review of the arguments validating the existence of suicidal disorders per se. Indeed, suicidal behavior has been tested with most of the strategies available for establishing the validity of clinical syndromes as defined by Robins and Guze [1970].

Professor Marion Leboyer is head of a department of adult psychiatry in one of the Parisian university affiliated hospitals. She has been conducting several researches in the field of psychiatric genetics (autism, schizophrenia, bipolar disorder, OCD, and suicidal behavior).

Frederic Slama is PhD student on the genetics of suicidal behavior.

Professor Larry Siever, MD, PhD is director at the Mont Sinai school of Medicine, New York and works on genetics and on identification of endophenotypes of personality disorders (conduct disorders, schizotypal and borderline personality disorders).

Frank Bellivier, MD, PhD has regularly been working on genetic vulnerability factors of major psychiatric disorders. He published many association studies as well as meta analyses and focuses his efforts on the identification of genetically determined clinical characteristics.

*Correspondence to: Marion Leboyer, Service de psychiatrie, Hôpital Albert Chevalier et Henri Mondor, 40 rue de Mesly, 94010 CRETEIL cedex, France.
E-mail: leboyer@im3.inserm.fr
DOI 10.1002/ajmg.c.30040

Suicidal behavior has been tested with most of the strategies available for establishing the validity of clinical syndromes as defined.

(1) Clinical description including symptom profiles, demographic characteristics, typical precipitants, and delimitation from the other disorders; (2) laboratory studies including postmortem findings; and (3) family and genetic studies. These convincing lines of evidence should help the development of syndrome-specific assessment and the identification of specific treatment recommendations.

CLINICAL DESCRIPTION

Suicidal behavior refers to the occurrence of suicide attempts, defined as self-directed injurious acts with some intent to end one's own life. Several arguments suggest that suicidal behavior is a disorder on its own. Although 90% of suicide attempters have a diagnosable psychiatric disorder at the time of the suicide, most patients never commit nor attempt suicide [Mann, 2002]. Even among bipolar patients known to have the highest risk for suicidal behavior, lifetime suicide attempt rate never exceeds 50% [Goodwin and Jamison, 1990]. Thus, patients with suicidal behavior should differ from those who never attempt suicide either because of characteristics of primary psychiatric disorder which would define a bipolar sub-group at risk of suicidal behavior or by the presence of risk factors contributing to the occurrence of suicidal behavior independently of bipolar disorder. For example, our group recently showed in a sample of 307 bipolar I and II patients, that bipolar patients who have attempted suicide at least once in their lifetime were characterized by early age at bipolar disorder onset, high number of depressive episodes, personal history of antidepressant-induced mania, and comorbid alcohol abuse [Slama et al.,

2004]. Lifetime history of suicidal behavior was also associated with a history of suicidal behavior in first-degree relatives but not with family history of affective disorder. This clearly shows that both a severe outcome of the disorder and the presence of characteristics not specific of bipolar disorder (alcohol abuse, positive family history of suicidality) may define a profile at risk of suicidal behavior.

Among other populations of suicide attempters, clinical characteristics have been found associated with increased risk for suicidal behavior regardless the main psychiatric diagnosis such as suicidal ideation, hopelessness, aggressiveness-impulsive traits, history of head injury or neurological disorder, substance abuse and alcoholism, cigarette smoking, personal history of physical abuse and personal history of suicide attempt. Sociodemographic conditions such as unemployment, rural areas, high rates of gun ownership, poverty, social isolation have also been identified as possible risk factors for suicidal behaviors, regardless primary psychiatric disorder [Mann et al., 1999, 2002].

LABORATORY STUDIES: NEUROCHEMICAL CORRELATES OF SUICIDAL BEHAVIOR

Postmortem brain tissue of suicide victims has identified abnormalities of the serotonin system such as fewer presynaptic serotonin transporter sites particularly in the ventromedial prefrontal cortex, independently of a history of major depression [Arango et al., 1995; Mann et al., 2000], while postsynaptic serotonin 5HT_{1A} and 5HT_{2A} receptors are reported to be upregulated in the ventral prefrontal cortex of suicide victims [Stanley and Mann, 1983]. The ventral prefrontal region being mainly implicated in behavioral and cognitive inhibition, abnormalities in this region might mediate disinhibition and aggressive behaviors [Damasio et al., 1994].

Low levels of serotonin and its main metabolite, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in suicide has repeatedly been found in brain stems and cerebrospinal fluid of suicide victims independently of

associated psychiatric disorders [Asberg et al., 1986]. Low CSF 5-HIAA is specific of suicide as it has been found only in suicidal patients with associated major psychiatric disorders as compared to patients with similar major psychiatric disorders but no suicidal behavior. Reduced prolactin responses to fenfluramine, a serotonin releasing/uptake-inhibiting agent, were found to be correlated with history of suicide attempt independently of associated psychiatric disorders [Coccaro et al., 1989]. Low CSF 5-HIAA predicts future suicide attempts and suicide completions [Cooper et al., 1992].

By contrast to the specificity of 5HT related findings, alterations of the noradrenaline system such as elevated levels of noradrenaline level in the prefrontal cortex and low α -adrenergic receptor binding indicating noradrenergic overactivity [Arango et al., 1993] or low noradrenergic neurons and levels in the brain stem with elevated numbers of α -adrenergic receptors [Arango et al., 1996]. However, these findings have not been demonstrated to be suicide-specific.

FAMILY AND GENETIC STUDIES: EVIDENCE FOR INDEPENDENT INHERITANCE OF SUICIDAL BEHAVIOR

Family, twin, and adoption studies have repeatedly demonstrated the familial transmission of both attempted and completed suicides [Brent et al., 2002]. A 4- to 6-fold increased risk of suicide is reported among relatives of probands with completed or attempted suicide [Brent et al., 1996]. There is a greater concordance rate for monozygotic (11.3%) compared to dizygotic (1.8%) twins for completed and attempted suicides [Roy et al., 1991]. Adoption studies have also found that the risk of suicide was higher among biological parents of adoptees who commit suicide compared to biological relatives of control adoptees [Schulsinger et al., 1979]. Here again, family studies have repeatedly shown that predisposition to suicidal behavior is transmitted independently of the primary psychiatric

disorder as familial transmission of suicidal behavior is not explained by transmission of associated psychiatric disorders. Indeed, the familial risk of suicide is higher than the familial risk of main associated psychiatric condition and the increased risk for suicide persists even after controlling for familial transmission of mental disorder [Egeland and Sussex, 1985; Brent et al., 1988; Mitterauer, 1990].

Altogether, these data consistently show that suicidal behavior have a genetic component independently of major psychiatric disorders. Because of the evidence implicating serotonergic alterations in suicidal behavior, molecular studies have focused on genetic variants of serotonin-related genes, especially tryptophan hydroxylase (*TPH*), serotonin transporter (*5HTT*), and the *5HT_{1B}* and *5HT_{2A}* receptors.

TPH is the rate-limiting enzyme in the biosynthesis of serotonin. The *TPH* gene, located on chromosome 11, has two polymorphisms in intron 7 consisting of A to C substitution at nucleotide 779 (A779C) and at 218 (A218C). Several, but not all genetic studies report association between suicidal behavior and *TPH* gene [Arango et al., 2003]. Our group reported an association between the rare A allele (218A) and violent suicidal behavior, and demonstrated that it was independent of the main associated psychiatric condition [Abbar et al., 2001]. In a recent meta-analysis including only studies of Caucasian patients, compared to unaffected controls, we confirmed the association between suicidal behavior and *TPH* A allele [Bellivier et al., 2004]. Interestingly, a second gene encoding *TPH* has been described in mouse [Walther and Bader, 2003]. The two *TPH* gene isoforms are now referred as *TPH1* and *TPH2*, *TPH1* being abundant in the periphery, but much less in the brain. Polymorphisms of these two genes in humans, when described, will need thorough re-evaluation of data.

The serotonin transporter gene (*5HTT*) binding site is found on nerve terminals and is responsible for the sodium-reuptake of serotonin from the synapse after its release from seroto-

nergic neurons. The *5HTT* gene is located on chromosome 17. A functional polymorphism of the *5HTT* gene has been described (5-HTTLPR) due to a 44-base pair insertion deletion in the promotor region of the *5HTT* gene with two alleles "long" (l) and "short" (s) [Heils et al., 1996]. The homozygous (SS) and the heterozygote (SL) short forms of the 5-HTTLPR are associated with fewer binding sites than in the long homozygous form (LL) [Lesch et al., 1996]. Since suicide victims are known to have decreased 5-HTT binding sites, one would have hypothesized to find an association with the short form of the promoter region. Our group did find in two subsequent studies a positive association between the S allele and suicide independent of the main psychiatric diagnosis [Courtet et al., 2001] replicated in an other sample with violent suicides [Bellivier et al., 2000]. In a group of male alcohol dependent subjects, the S allele was associated with suicide independently of alcohol dependence [Gorwood et al., 2000]. However, other groups reported higher frequency of L allele in depressed suicide victims [Du et al., 1999] or even in patients with high hopelessness scale, while others found no differences in allelic or genotypic frequencies [see for review Arango et al., 2003]. A recent meta-analysis stated that *5HTT* may play a role in the predisposition to suicide [Anguelova et al., 2003]. Mann et al. [2000] found no association between level of prefrontal 5-HTT binding by autoradiography to either S or L allele suggesting that the lower 5-HTT binding in suicide might be due to an other genetic variant.

Other serotonin related genes have also been studied, for example, the *5HT_{1B}* receptor known to inhibit transmitter release, that has been the focus of several association studies. Two negative studies report no association between completed suicide and *5HT_{1B}* allele [Huang et al., 1999; Nishiguchi et al., 2001] while New et al. [2001] found an association between suicide attempts of patients with personality disorders and G861 allele. Despite the fact that several studies have reported elevated *5HT_{2A}* receptor binding in the prefrontal cortex

of suicide victims, no significant association between suicide and any of the two non functional polymorphisms and *5HT_{2A}* gene has been clearly demonstrated [Arango et al., 2003].

Altogether, although at present no "suicide" gene has been identified, and despite the numerous caveats of association studies in psychiatric disorders such as complexities of phenotype under scrutiny both from genetic and clinical point of view, numerous results confirm the view that suicide per se is associated with some of the serotonergic genes yet studied. Of course, several other genes remain to be tested and the phenotype per se should be more accurately defined. In this respect search for quantitative dimensions associated with impulsive-aggressive behavior of suicidal behavior might be relevant, as well as studies of cognitive correlates of those behaviors.

ESTABLISHING SYNDROME-SPECIFIC TREATMENT RESPONSES OF SUICIDAL BEHAVIOR

Antisuicidal properties of lithium have long been suggested [Isometsa et al., 1992]. This has been confirmed by recent controlled and meta-analyses studies [Tondo and Baldessarini, 2000; Ahrens and Muller-Oerlinghausen, 2001] that suggest antisuicidal properties independent of the mood stabilizing effect. To date, no agreement for lithium prescription have been obtained in nonbipolar suicidal patients, and this question remains to be studied. Antisuicidal effect of anticonvulsant deserve further studies. In schizophrenic patients, clozapine may reduce suicidal behavior independently of its anti-psychotic action [Meltzer and Okayli, 1995]. As of yet, there is no data on the antisuicidal effect of other atypical antipsychotics. Preliminary results have also been obtained suggesting that some suicidal patient may benefit from SSRI medications [Verkes et al., 1998].

Careful psychiatric evaluation of patients seen in the emergency department after a suicide attempt, in order to find suicide risk factors should be

systematically performed whatever their axis I or II diagnosis. In particular, history of past suicide attempt, family history of suicide, and current suicide ideation should carefully be looked for as advocated by Mann [2002]. Therefore, systematic clinical guidelines for this specific assessment are needed [American Psychiatric Association, 2003]. Similarly research on specific treatments efficient for suicidal behavior deserves further studies.

—————

**Similarly research on
specific treatments efficient for
suicidal behavior deserves
further studies.**

—————

The definition of a specific nosographic entity will promote future investigations in this field.

REFERENCES

- Abbar M, Courtet P, Bellivier F, Leboyer M, Boulenger JP, Castelhou D, Ferreira M, Lambercy C, Mouthon D, Paoloni-Giacobino A, et al. 2001. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene. *Mol Psychiatry* 6:268–273.
- Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B. 2001. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 34:132–136.
- American Psychiatric Association. 2003. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. *Am J Psychiatry* 160(11 Suppl):1–60.
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. 2003. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 8:646–653.
- Arango V, Ernsberger P, Sved AF, Mann JJ. 1993. Quantitative autoradiography of alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors in the cerebral cortex of controls and suicide victims. *Brain Res* 630(1–2):271–282.
- Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ. 1995. Localized alterations in pre- and post-synaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 688(1–2):121–133.
- Arango V, Underwood MD, Mann JJ. 1996. Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: Preliminary results. *Biol Psychiatry* 39:112–120.
- Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ. 2003. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 37:375–386.
- Asberg M, Nordstrom P, Traskman-Bendz L. 1986. Cerebrospinal fluid studies in suicide. An overview. *Ann NY Acad Sci* 487:243–255.
- Barracough B, Bunch J, Nelson B, Sainsbury P. 1974. A hundred cases of suicide: Clinical aspects. *Br J Psychiatry* 125:355–373.
- Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Fergusson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK. 1996. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: A case-control study. *Am J Psychiatry* 153:1009–1014.
- Beck RW, Morris JB, Beck AT. 1974. Cross-validation of the Suicidal Intent Scale. *Psychol Rep* 34:445–446.
- Beck AT, Kovacs M, Weissman A. 1979. Assessment of suicidal intention: The Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol* 47:343–352.
- Bellivier F, Szoke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten-Bertrand M, Hardy P, Rouillon F, Launay JM, Laplanche JL, et al. 2000. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 48:319–322.
- Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. 2004. Association between the *TPH* gene A218C polymorphism and suicidal behavior: A meta-analysis. *Am J Med Genet* 124B:87–91.
- Brent DA, Perper JA, Goldstein CE, Kolko DJ, Allan MJ, Allman CJ, Zelenak JP. 1988. Risk factors for adolescent suicide. A comparison of adolescent suicide victims with suicidal inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 45:581–588.
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. 1996. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 53:1145–1152.
- Brent DA, Oquendo M, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B, Zelazny J, Brodsky B, Bridge J, Ellis S, et al. 2002. Familial pathways to early-onset suicide attempt: Risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry* 59:801–807.
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. 1989. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 46:587–599.
- Cooper SJ, Kelly CB, King DJ. 1992. 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid and prediction of suicidal behaviour in schizophrenia. *Lancet* 340(8825):940–941.
- Courtet P, Baud P, Abbar M, Boulenger JP, Castelhou D, Mouthon D, Malafosse A, Buresi C. 2001. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 6(3):338–341.
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. 1994. The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 264(5162):1102–1105.
- Du L, Faludi G, Palkovits M, Demeter E, Bakish D, Lapiere YD, Sotonyi P, Hrdina PD. 1999. Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims. *Biol Psychiatry* 46:196–201.
- Egeland JA, Susser JN. 1985. Suicide and family loading for affective disorders. *JAMA* 254:915–918.
- Goodwin F, Jamison K. 1990. Manic-depressive illness. New York: NY: Oxford University Press.
- Gorwood P, Bellivier F, Leboyer M. 2000. An inverted question mark J. The *DRD2* gene and the risk for alcohol dependence in bipolar patients. *Eur Psychiatry* 15(2):103–108.
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 66(6):2621–2624.
- Huang YY, Grailhe R, Arango V, Hen R, Mann JJ. 1999. Relationship of psychopathology to the human serotonin1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 21:238–246.
- Isometsa E, Henriksson M, Lonnqvist J. 1992. Completed suicide and recent lithium treatment. *J Affect Disord* 26:101–103.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274(5292):1527–1531.
- Linehan MM, Goodstein JL, Nielsen SL, Chiles JA. 1983. Reasons for staying alive when you are thinking of killing yourself: The reasons for living inventory. *J Consult Clin Psychol* 51:276–286.
- Mann JJ. 2002. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med* 136:302–311.
- Mann JJ. 2003. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 4:819–828.
- Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. 1999. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 156:181–189.
- Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, Dworck AJ, Arango V. 2000. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 57:729–738.
- Meltzer HY, Okayli G. 1995. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 152:183–190.
- Mitterauer B. 1990. A contribution to the discussion of the role of the genetic factor in suicide, based on five studies in an epidemiologically defined area (Province of Salzburg, Austria). *Compr Psychiatry* 31:557–565.
- New AS, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J, Siever LJ. 2001. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biol Psychiatry* 50:62–65.
- Nishiguchi N, Shirakawa O, Ono H, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K. 2001. No evidence of an association between 5HT1B receptor gene polymorphism and suicide victims in a Japanese population. *Am J Med Genet* 105:343–345.

- O'Carroll PW, Berman AL, Maris RW, Moscicki EK, Tanney BL, Silverman MM. 1996. Beyond the Tower of Babel: A nomenclature for suicidology. *Suicide Life Threat Behav* 26:237-252.
- Range LM, Knott EC. 1997. Twenty suicide assessment instruments: Evaluation and recommendations. *Death Stud* 21:25-58.
- Rich CL, Fowler RC, Fogarty LA, Young D. 1988. San Diego Suicide Study. III. Relationships between diagnoses and stressors. *Arch Gen Psychiatry* 45:589-592.
- Robins E, Guze SB. 1970. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 126:983-987.
- Roy A, Segal NL, Centerwall BS, Robinette CD. 1991. Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry* 48:29-32.
- Schulsinger F, Kety SS, Rosenthal D, Wender PH. 1979. A family study of suicide. In: Schou M, Strömngren E, editors. *Origins, prevention, and treatment of affective disorders*. London: Academic Press Inc. pp 277-287.
- Slama F, Bellivier F, Henry C, Rousseva A, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. 2004. Bipolar patients with suicidal behavior: Towards the identification of a subgroup. *J Clin Psychiatry* 65:1032-1039.
- Stanley M, Mann JJ. 1983. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1(8318):214-216.
- Tondo L, Baldessarini RJ. 2000. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry* 61(Suppl 9): 97-104.
- Verkes RJ, Van der Mast RC, Hengeveld MW, Tuyl JP, Zwinderman AH, Van Kempen GM. 1998. Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. *Am J Psychiatry* 155:543-547.
- Walther DJ, Bader M. 2003. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol* 66:1673-1680.
- Weisman AD, Worden JW. 1972. Risk-rescue rating in suicide assessment. *Arch Gen Psychiatry* 26:553-560.

II. OBJECTIFS ET PLAN DU TRAVAIL DE THESE

Ce travail se propose tout d'abord d'apporter sa contribution aux efforts de démembrement phénotypique des conduites suicidaires.

Nous adoptons, dans un premier temps, une méthodologie de travail visant à privilégier de nouvelles approches phénotypiques tenant compte à la fois de l'hétérogénéité étiopathogénique des troubles mais aussi de l'hétérogénéité de leurs manifestations par l'identification de *marqueurs-traits*, ou *évaluations alternatives du phénotype*, comme précédemment développée par notre équipe (Leboyer et al., 1998).

Nous présentons tout d'abord les résultats d'une étude réalisée afin de tester la pertinence de l'âge de la première tentative de suicide comme potentiel symptôme candidat, étude que nous avons soumis au *Journal of Psychiatric Research*. Dans le domaine des conduites suicidaires, certaines études ont pu montrer des différences d'âge de début, en fonction du sexe, du risque familial et de certains facteurs d'environnement comme les traumatismes durant l'enfance. Cependant, aucune étude n'a permis de proposer d'âges seuils pas plus que de prouver que l'âge de début constituerait un marqueur permettant de distinguer différents sous-types de conduites suicidaires. Face à une distribution de l'âge de la première tentative de suicide nous apparaissant bimodale, nous nous proposons de tester la validité statistique d'un modèle de distribution de l'âge de la première tentative de suicide auprès d'une population de 368 patients ayant des antécédents de tentatives de suicide recrutés quel que soit le diagnostic psychiatrique principal et ce, au moyen de la technique d'analyse d'admixture.

Nous présentons ensuite les résultats d'une étude portant sur 30 patients ayant des antécédents de tentatives de suicide recrutés indépendamment de leur diagnostic psychiatrique. Partis de la constatation que les deux régions les plus impliquées dans les conduites suicidaires étaient le raphé médian et dorsal et le cortex préfrontal (CPF), nous postulons l'existence d'altérations

au niveau de certaines tâches neuropsychologiques, tâches rapportées par la littérature, comme étant en rapport avec ces mêmes régions (fonctions exécutives, mémoire de travail, sensibilité à la récompense). Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Psychological Medicine*, 2006.

Enfin, nous portons notre attention sur un instrument de mesure de la léthalité suicidaire, la Risk Rescue Rating Scale (RRRS). Nous présentons un travail qui se propose d'explorer l'analyse factorielle de la RRRS à partir de données provenant de 487 patients aux antécédents de tentatives de suicide, recrutés indépendamment du diagnostic psychiatrique principal et de discuter, au regard de la littérature, la validité de ces facteurs dans leur contribution à la définition de la léthalité, ainsi que les liens possibles entre léthalité et intentionnalité suicidaire. Contrairement à l'intentionnalité suicidaire, les données publiées concernant l'évaluation de la léthalité demeurent rares, concernent des instruments rédigés en anglais et qui, pour leur grande majorité, n'ont fait l'objet d'aucune étude de validité. Et, comme cela avait été souligné dans la revue de la littérature, ce sont bien les notions bien peu consensuelles de léthalité et d'intentionnalité qui ont contribué à rendre l'entité « conduite suicidaire » aussi complexe et hétérogène. Notre travail est actuellement soumis, en langue française, au *Canadian Journal of Psychiatry*.

La deuxième partie de notre travail propose d'apporter sa contribution aux travaux en rapport avec la validation nosologique de l'entité « conduites suicidaires ».

Nous présentons d'abord un travail d'épidémiologie génétique réalisé sur une population de 307 patients recrutés prospectivement et présentant un diagnostic de trouble bipolaire de type I ou de type II. Une caractérisation, tant des conduites suicidaires que du trouble bipolaire et de ses éventuels diagnostics comorbides a été entreprise chez ces patients ainsi que chez leurs apparentés de 1^{er} degré. Nous nous proposons alors d'étudier l'agrégation familiale des

antécédents de tentatives de suicide et de trouble de l'humeur en fonction du statut suicidaire (antécédent de TS ou pas) de nos proposants bipolaires. Nous faisons l'hypothèse de l'indépendance de l'héritabilité des conduites suicidaires par rapport à de celle du trouble bipolaire de l'humeur afin de pouvoir renforcer la validité génétique des conduites suicidaires en la distinguant, de surcroît, de celle du trouble bipolaire de l'humeur déjà bien documentée. Enfin, au regard des données que nous avons recueillies, nous proposons une discussion autour de la spécificité des facteurs de risque suicidaires chez le patient bipolaire ; même si repérés au sein d'une population clinique spécifique, nous posons la question de savoir s'ils contribuent à prédire le risque suicidaire chez le patient bipolaire ou bien alors le risque suicidaire au sens large, que le patient soit bipolaire ou pas.

Parallèlement, nous poursuivons notre effort de recueil d'arguments validateurs d'épidémiologie génétique en exposant un travail réalisé en Martinique sur un échantillon épidémiologique de patients d'origine afro-caribéenne. Ce travail est actuellement sous presse à *Suicide and Life-Threatening Behavior*. Il se propose d'abord de comparer le taux d'antécédent personnel de tentatives de suicide au sein de notre population avec ceux issus de la littérature et mesurés en population clinique épidémiologique. En effet, il existe aujourd'hui de nombreux arguments épidémiologiques qui confortent l'idée que les Noirs américains présenteraient moins de conduites suicidaires que les Blancs américains, suggérant l'existence de facteurs protecteurs (environnementaux, culturels, génétiques ?) ; nous avons donc fait l'hypothèse d'un résultat similaire à partir de données recueillies, et pour la première fois, au sein d'un échantillon français exclusivement afro antillais.

TRAVAUX ET RESULTATS

METHODOLOGIE GENERALE

- **Populations, critères d'inclusion**

Les patients ont été recrutés à Créteil dans le service de psychiatrie du professeur Marion Leboyer (INSERM, U 841). Parallèlement, une collaboration avec le service du Professeur D. Castelnau à Montpellier sous la direction du Professeur Philippe Courtet (INSERM E 0361) a permis de mener certaines études sur la réunion de nos deux échantillons. Par ailleurs, les patients bipolaires recrutés sur Créteil ont été regroupés avec ceux recrutés sur Bordeaux (Hôpital Charles Perrens) sous la direction du Pr. Chantal Henry. Enfin, une autre cohorte de patients a été recrutée en Martinique dans le service du Docteur Jean-Daniel Even (Secteur Nord Atlantique 97G02). N'ont été inclus dans cette études que les patients remplissant les critères de TS violente (pendaison, noyade, défenestration, armes à feu et armes blanches), de TS sévère (ayant nécessité une hospitalisation en soins intensifs) ou encore les patients ayant des antécédents d'au moins deux TS (ces différents groupes ne s'excluant pas les uns les autres). Pour ce qui est de la cohorte martiniquaise et de patients bipolaires, la présence d'au moins une seule TS dans les antécédents des patients a été retenue. Le critère retenu pour la TS était la présence d'un acte autodestructeur avec l'intention de se donner la mort nécessitant une hospitalisation. Les patients aux tentatives ébauchées ou avortées, les TS sans intentionnalité suicidaire, les automutilations dans le but d'apaiser une anxiété et les signaux d'appel lors d'une crise psycho-sociale n'ont pas été inclus. Tous les patients ont été inclus après rémission clinique totale juste avant leur sortie de l'hôpital. Dans le cas d'antécédents personnels de plus d'une TS (aussi bien violente que sévère), il était demandé aux patients de considérer la TS qu'ils pensaient être la plus sévère.

Patients et témoins sont d'origine française, leur quatre grands-parents devant être nés en France métropolitaine. Quant à notre échantillon de patients martiniquais, il est composé à 100% de patient d'origine afro-antillaise.

Toutes les personnes qui ont participé à cette étude ont donné leur consentement éclairé. En outre, ces recherches ont reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) de Montpellier, sauf pour l'étude menée en Martinique pour laquelle l'avis du CPP n'était pas requis (étude-enquête sans interférence avec la prise en charge médicale).

- **Investigations cliniques**

Les malades et les témoins ont un entretien clinique systématique comprenant un entretien diagnostique (Diagnostic Interview for Genetic Studies) (Nurnberger et al., 1994) et la passation d'auto-questionnaires d'évaluation dimensionnelle de traits de la personnalité. Le choix de ces instruments a été motivé par la nécessité, d'une part, de poser les diagnostics de pathologie ayant pu survenir au cours de la vie entière (diagnostic principaux et comorbides), en utilisant les critères de classifications internationales (RDC, DSM IV), et, d'autre part, de développer de nouvelles approches phénotypiques à la recherche de marqueurs-traités mesurables quantitativement.

L'étude du risque familial est réalisée par une caractérisation des apparentés de premier degré pour les principaux diagnostics psychiatriques et les antécédents de CS à l'aide de la « Family Interview for Genetic Studies ».

Chez les témoins, ces investigations visent à mieux contrôler le risque morbide et à contrôler de manière systématique l'origine ethnique.

Le «Diagnostic Interview for Genetic Studies»(DIGS) est une interview semi-standardisée, élaboré par le National Institute of Mental Health (Etats-Unis) traduit par Leboyer et al., qui produit des diagnostics dans deux systèmes de classification des maladies («Research Diagnostic Criteria» et DSM-IV). L'interview diagnostique permet en outre de décrire l'âge et les modalités de début de la maladie, la tonalité symptomatique des épisodes et leur association à des troubles comorbides (troubles anxieux, symptomatologie délirante, toxicomanie...), le type de récurrence des épisodes, la réponse aux traitement

L'étude du risque chez les apparentés a été réalisée à l'aide de la Family Interview for Genetic Studies qui évalue le statut des apparentés du proposant vis-à-vis des principaux diagnostics psychiatriques, et ce à l'aide de l'information recueillie auprès de quelques membres de la famille (Maxwell, 1992). Il s'agit d'une interview semi standardisée qui est passée avec ceux des membres de la famille qui ont accepté de participer et qui recueille l'information concernant les troubles de l'humeur, les troubles délirants, l'alcoolisme et les toxicomanies, les tentatives de suicide et les personnalités paranoïaques, schizotypiques et schizoïdiques.

En plus des données anamnestiques et cliniques, certaines dimensions psychologiques ont été évaluées telle que l'impulsivité ; certains éléments anamnestiques tels que les traumatismes dans l'enfance ont également fait l'objet d'évaluations spécifiques.

L'existence de troubles thymiques évolutifs pouvant biaiser les scores obtenus à ces différentes échelles, la normothymie des patients au moment de l'interview sera objectivée par la passation d'une échelle de dépression (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (Montgomery & Asberg, 1979) et d'une échelle de manie (Bech Rafaelsen Mania Scale) (Bech, Rafaelsen, Kramp, & Bolwig, 1978).

III.CONTRIBUTION AU DEMEMBREMENT PHENOTYPIQUE DES CONDUITES SUICIDAIRES : RECHERCHE DE SYMPTOMES CANDIDATS

L'enthousiasme naissant des premières études de génétique moléculaire a procuré l'espoir de voir accroître notre compréhension et notre définition des grands syndromes psychiatriques. Les difficultés de réplification des premiers résultats de liaison génétique dans le champ de la schizophrénie ou des troubles bipolaires ont rendu nécessaire de mieux définir le phénotype maladie en essayant d'identifier de meilleurs indicateurs phénotypiques d'une vulnérabilité génétique. Pour exemple, depuis 1987, 14 localisations génomiques ont été publiées pour ce qui concerne les marqueurs de vulnérabilité de la maladie bipolaire et 10 en ce qui concerne la schizophrénie. Cependant, aucun de ces résultats n'a pu être répliqué avec certitude (Risch & Botstein, 1996). De fait, il a été bien montré que les erreurs liées à la définition du phénotype maladie diminuent la puissance des études de liaison génétique (Martinez, Khat, Leboyer, & Clerget-Darpoux, 1989) ce qui peut expliquer les difficultés à répliquer des résultats de liaison génétique. En effet, pour sortir de cette impasse, il a donc été nécessaire de développer des recherches visant à identifier de nouvelles approches phénotypiques tenant compte à la fois de l'hétérogénéité étiopathogénique des troubles mais aussi de l'hétérogénéité de leurs manifestations, à la fois chez les patients eux-mêmes, mais aussi chez leurs apparentés déclarés « sains ». L'identification de *marqueurs-traits*, ou *évaluations alternatives du phénotype*, pour mieux délimiter le phénotype maladie peut s'opérer de deux manières complémentaires (Leboyer et al., 1998).

La première stratégie consiste à adopter des champs d'investigation plus larges comme par exemple la biochimie, la neurophysiologie ou la neuropsychologie à la recherche de traits subcliniques auprès d'apparentés sains de personnes atteintes. Et de montrer ensuite que ces

caractéristiques partageraient des facteurs de vulnérabilité communs avec ceux des patients atteints : c'est la stratégie des *endophénotypes*.

La deuxième approche consiste à rechercher des *symptômes candidats* chez les personnes atteintes (en référence à la technique du gène candidat) dans le but de rétrécir le champ des caractéristiques symptomatiques de la maladie qui seraient ainsi plus spécifiquement associés à tel ou tel marqueur de vulnérabilité.

La restriction de la définition d'une maladie à un symptôme, en l'occurrence le symptôme candidat, permet de délimiter des populations atteintes de cette même maladie, de manière plus homogènes. La validité de ce symptôme, comme marqueur de vulnérabilité, peut se mesurer en calculant le rapport entre le pourcentage d'apparition de la maladie chez les apparentés avec ce même pourcentage en population générale. Pour répondre aux critères de *marqueurs traits*, ces symptômes candidats doivent montrer une bonne concordance entre jumeaux monozygotes atteints et doivent être corrélés entre germains atteints.

Des caractéristiques aussi variées que la sévérité de la maladie, l'âge de son début et la présence d'antécédents familiaux, ont permis d'obtenir des résultats génétiques tout à fait pertinents dans le domaine des maladies somatiques. Ce fut le cas de la taille du diamètre du naevus dans le mélanome, ou la présence d'une hyperpolypose dans le cancer du colon. La prise en compte de l'âge de début dans la maladie d'Alzheimer a permis d'en clarifier l'hétérogénéité génétique (Pericak-Vance et al., 1988).

Pour ce qui est des comportements suicidaires, nous rappelons que Bellivier et coll. ont montré une association positive entre le symptôme candidat « caractère violent d'une tentative de suicide » et le gène TPH au sein d'une population de patients bipolaires (Bellivier et al., 1998). Des données issues de la littérature (Brodsky et al., 2001; Leverich et al., 2002) laissent penser que la caractéristique clinique : « antécédent personnel d'abus physique ou

sexuel dans l'enfance » pourrait aussi constituer un symptôme candidat pertinent dans de futures études d'association.

A. L'AGE A LA PREMIERE TENTATIVE DE SUICIDE

1. Introduction

Dans le champ de la psychiatrie, la prise en compte de l'âge de début de la maladie a permis de délimiter des sous groupes homogènes dans diverses pathologies comme la schizophrénie, le trouble bipolaire et le trouble obsessionnel compulsif (Bellivier, Golmard, Henry, Leboyer, & Schurhoff, 2001; Delorme et al., 2005; Schurhoff et al., 2004). Il semblerait, aux vues de la littérature, que l'âge à la première tentative de suicide soit d'autant plus précoce qu'il existerait des paramètres tels que : antécédents familiaux de conduites suicidaires, sexe féminin ou encore traumatismes durant l'enfance (notamment abus). (Brent et al., 2003; Brodsky et al., 2001; M. L. Kaplan, Asnis, Lipschitz, & Chorney, 1995; Roy, 2004a, 2004b; Roy & Janal, 2005).

En dépit de l'intérêt de l'âge de la première TS pour explorer l'hétérogénéité clinique et génétique des conduites suicidaires, aucun seuil n'a été validé à ce jour. Et il reste encore à prouver que l'âge de la première TS soit réellement un marqueur pour distinguer différents sous-types de TS.

Nous sommes donc partis d'une observation : la répartition de l'âge de la première TS, au sein d'une population de patients recrutés prospectivement et ayant des antécédents personnels de TS, nous est apparue bimodale, suggérant donc l'existence de deux sous-groupes.

Notre travail se propose donc d'identifier la fonction théorique de répartition de l'âge de la première TS au moyen d'une analyse d'admixture et de déterminer si l'âge à la première TS

pourrait constituer un symptôme candidat capable de distinguer différents sous-groupes de patients suicidants.

2. Méthode

L'aspect de la distribution de l'âge à la première TS nous a amené à conduire une analyse de cette distribution afin d'en démontrer son caractère bimodal. En effet, si la distribution observée est mieux expliquée par un mélange de plusieurs distributions normales que par une seule distribution gaussienne, cela peut constituer un argument en faveur de l'existence de plusieurs sous-groupes de patients suicidants.

Pour tester cette hypothèse, nous avons réalisé une analyse de la distribution de l'âge à la première TS, observée dans une population de patients ayant des antécédents de TS recrutés prospectivement. Cette analyse, qui repose sur la méthode des maximums de vraisemblance, a testé si la distribution observée est mieux expliquée par une distribution gaussienne ou par un mélange de plusieurs distributions. Cette analyse, dite d'admixture, consiste à calculer pour chacune des variables continues la probabilité de différentes distributions théoriques faites d'une, puis deux puis trois (et ainsi de suite) distributions normales. Ainsi, le nombre de composantes était estimé pas à pas et la vraisemblance de chaque étape est estimée par un rapport de vraisemblance d'une étape à la suivante. Le nombre de distribution(s) retenu est celui qui maximise cette vraisemblance. La moyenne, la variance et le poids de chacune des distributions normales constitutives du modèle sont déterminés à l'aide de l'algorithme EM (Celeux, 1990). Nous avons ainsi calculé les probabilités a posteriori pour chaque groupe d'âge à la première TS grâce à la formule de Bayes, permettant ainsi d'identifier le sous-groupe le plus probable pour chaque patient.

$$P(G_i/x) = \frac{f(x/G_i)P(G_i)}{\sum_j f(x/G_j)P(G_j)} \text{ with } f(x/G_j) = \frac{1}{\sigma_j\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2\sigma_j^2}(x-\mu_j)^2},$$

*x étant l'âge à 1ère TS pour un patient donné
 Gi et Gj étant les sous-groupes d'âge à la 1^{ère} TS, définis par μ (moyenne), σ (écart-type) et P(G) (proportion de la population)*

Les patients se sont donc vus attribuer leur sous-groupe d'appartenance le plus probable pour ce qui est des analyses ultérieures. Pour les comparaisons de variables continues en fonction du sous-groupe d'âge à la première TS, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney ou le test *t*, ainsi que la probabilité exacte de Fisher ou la méthode du χ^2 pour les variables catégorielles. La durée séparant la 1^{ère} TS de la date d'inclusion modulant probablement certains paramètres comme les comorbidités, le nombre total de TS, nous avons conduit plusieurs régressions logistiques en tenant compte de cette dernière et de toutes les variables ayant présenté un seuil de significativité au moins égal à 0.05 lors des analyses univariées.

Pour ce faire, nous avons recruté une population de 368 patients ayant des antécédents de tentatives de suicide et quel que soit le diagnostic psychiatrique associé au sein des CHU de Créteil et de Montpellier entre 2001 et 2005. Nous avons par ailleurs utilisé la DIGS (Nurnberger et al., 1994) ou le MINI (Sheehan et al., 1998) pour récolter les diagnostics de l'axe I ainsi que des caractéristiques sociodémographiques. Nous avons ensuite interrogé les patients sur leurs antécédents familiaux de conduites suicidaires et administré le Childhood Trauma Questionnaire, autoquestionnaire rétrospectif qui explore plusieurs sous types de traumatismes dans l'enfance :

- abus sexuel,
- abus physique (agressions physiques, blessures),
- abus émotionnel (agressions verbales, menaces, humiliations, disqualifications)

- négligence physique (autour de la nourriture, de la santé, de la sécurité)
- négligence émotionnelle (absence de témoignage d'affection, d'encouragements)

Le questionnaire CTQ présente à la fois une bonne validité et une bonne fidélité (Bernstein, Ahluvalia, Pogge, & Handelsman, 1997; Bernstein et al., 1994).

3. Résultats

ADMIXTURE ANALYSIS OF AGE AT FIRST SUICIDE ATTEMPT

Frédéric Slama, MD^{1,2,3}, Philippe Courtet, MD, PhD^{4,5,7}, Jean Louis Golmard, PhD⁶, Flavie Mathieu, PhD¹, Sébastien Guillaume, MD^{4,5,7}, Liova Yon, MD^{1,2,3}, Fabrice Jollant^{4,5,7}, MD, PhD^{4,5}, Helene Misson, MD^{1,3}, Isabelle Jaussent, Msc^{4,7}, Marion Leboyer, MD, PhD^{1,2,3}, Frank Bellivier, MD, PhD^{1,2,3}.

Soumis au Journal of Psychiatric Research

¹ INSERM, U 841; IMRB, Department of Genetics, Psychiatry Genetics Team, Créteil, France

² University of Paris 12, IFR10, Créteil, France

³ AP-HP, Henri Mondor and Albert Chenevier hospitals, Department of psychiatry, Créteil, France

⁴ INSERM, U888, Montpellier, F-34093 France

⁵ Department of Psychological Medicine and Psychiatry, Lapeyronie Hospital, Montpellier, France

⁶ EA3974, CHU Pitié Salpêtrière, Paris, France

⁷ University of Montpellier 1, Montpellier, F-34006 France

Correspondence and reprint requests should be sent to:

Dr. Frédéric Slama, M.D.

Department of psychiatry

Hôpital Albert Chenevier,

40 rue de Mesly

94010 CRETEIL cedex, France

Tel: 331 49 81 30 51; Fax: 331 49 81 43 10;

E-mail: slama.frederic@wanadoo.fr

ABSTRACT

Objective: Clinical and familial studies have suggested that age at first suicide attempt (SA) is a marker for different subtypes of suicidal behaviors. However, none of the various thresholds used to define subgroups according to the age at first suicide attempt have been validated. The aim of this study was to try to define different subgroups according to age at first SA subtypes using admixture analysis. *Method:* In a sample of 368 consecutively recruited patients from Sept. 2001 to Sept. 2005 with a personal history of suicide attempt, admixture analysis was used to determine the best-fitting model for the observed distribution of age at first SA. *Results:* The theoretical model that best explains the observed distribution of age at first SA was a mixture of two Gaussian distributions with mean ages (\pm SD) of 19.5 ± 4.3 and 38.5 ± 12.4 years with a cut-off point of 26 years for the two subgroups. In multivariate analyses, the early onset subgroup was characterized by more frequent comorbid anxiety disorders, cannabis misuse and personal history of emotional and sexual abuse. Patients belonging to the late onset subgroup were more likely to suffer from major depressive disorders (single or recurrent). *Conclusion:* This study provides a mathematical modelisation suggesting the existence of two age at onset subgroups in suicidal behaviors with different clinical picture and history of childhood trauma. Given the heterogeneity of suicidal behavior, these results suggest that the age at first SA may represent a valid ‘candidate symptom’ for future investigations of vulnerability factors.

Keywords: suicide attempt; age at onset; admixture analysis.

INTRODUCTION

Suicidal behavior, as defined by suicide attempts, is a heterogeneous multifactor entity. Suicidal behavior is a frequent complication of psychiatric disorders, but several external validators have suggested that suicidal behavior could be considered a nosological entity in itself (Leboyer et al 2005). Indeed, low serotonergic activity in the body fluids and brains of suicide victims, the genetic transmission of suicide risk independently of the transmission of associated major psychiatric disorders and recently discovered associations with several serotonin-related genes support this conclusion (Anguelova et al 2003; Arango et al 2003; Asberg et al 1976; Bellivier et al 2004; Brent et al 1996; Roy 1983; Roy et al 1991; Schulsinger et al 1979; Statham et al 1998). However, despite these concordant findings, suicidal behavior remains heterogeneous and further research is required to unravel the various subtypes (O'Carroll et al 1996). It may be possible to delineate homogeneous disorder subtypes by refining phenotype definition (Leboyer et al 1998). Age at onset (AAO) has frequently been used as a key indicator in strategies of this type. For example, differences in AAO have been used to identify specific susceptibility factors for Alzheimer's disease and Duchenne-Becker muscular dystrophy (Koenig et al 1989; Pericak-Vance et al 1988). Similar approaches have generated interesting results in several adult psychiatric populations with bipolar disorder, schizophrenia and obsessive compulsive disorder (Bellivier et al 2001; Delorme et al 2005; Schurhoff et al 2004). Preliminary results for suicidal behavior suggest that age at onset varies with familial risk, sex, and the incidence of environmental stressors, such as trauma during childhood. For example, greater familial loading for suicide attempts was associated with an earlier age at first suicide attempt in offspring (Brent et al 2003; Roy 2004a). Environmental stressors, such as trauma during childhood (including abuse), have also been shown to be determinants of early suicide attempt (Brodsky et al 2001; Kaplan et al 1995; Roy 2004b; Roy and Janal 2005). Despite the potential utility of age at first suicide

attempt for exploring the clinical and genetic heterogeneity of suicidal behavior, no thresholds have yet been validated. It also remains to be proved that age at first suicide attempt is a marker for different subtypes of suicidal behavior.

Finally, in our sample of prospectively recruited patients with suicidal behavior, we observed a bimodal distribution of age at first suicide attempt, suggesting the existence of two subgroups. In this work we aimed to identify the theoretical age at onset function by admixture analysis and to determine whether age at first suicide attempt could be used as a clinical indicator distinguishing between different clinical subtypes of suicidal behavior.

MATERIALS AND METHODS

Sample

We recruited 368 consecutively admitted patients with a personal history of suicide attempts, regardless of primary psychiatric diagnosis. Patients were recruited from two university-affiliated psychiatric units (the universities of Montpellier and Créteil) between September 2001 and September 2005. A suicide attempt was defined as a self-destructive act with some degree of intent to end life that was severe enough to require hospitalization. Patients with behavior that stopped short of an attempt, and patients with self-destructive behavior with no intention of dying, self mutilation to decrease anxiety and suicide signals during social crises were not included. We included in this study only those patients meeting the criteria for a violent suicide attempt (hanging, drowning, jumping from heights, and suicide attempts with firearms or knives), a severe suicide attempt (leading to hospitalization in an intensive care unit) or patients with a personal history of at least two suicide attempts (these groups are not mutually exclusive). All subjects gave oral and written informed consent. Patients were interviewed by a trained psychiatrist, using the French version of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) (Nurnberger et al 1994; Preisig et al 1999) or the Mini-International

Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al 1998) to assess lifetime DSM-IV psychiatric disorders (APA 1994). Age at first suicide attempt, and the intent and lethality of the most severe attempt were also recorded. A complete family history of suicidal behavior among first-degree relatives was also obtained from each proband. Patients were therefore included after complete acute state remission, just before hospital discharge, to minimize recall bias. History of childhood trauma was assessed using the 51-item Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein et al 1997; Bernstein et al 1994). This retrospective self-reported questionnaire explores five past dimensions: emotional abuse (verbal assaults that were humiliating, demeaning or threatening), physical abuse (bodily assaults, injuries), sexual abuse, emotional neglect (failure of the caregiver to provide love, encouragement and support) and physical neglect (failure of caregivers to provide basic physical needs such as food, shelter, safety and healthcare). The CTQ has been shown to be both valid and highly reliable (Bernstein et al 1997; Bernstein et al 1994).

Statistics

We used admixture analysis, a classification method for identifying the model best fitting the observed distribution of a continuous variable. This method was used to determine whether the distribution of observed age at first SA was a mixture of Gaussian distributions. The number of components was determined, using forward stepwise estimation and maximum likelihood ratio tests as criteria for the addition of a component. For each number of components, the weights, means and variances of each component were estimated with the stochastic EM algorithm (Celeux 1990).

We then calculated the posterior probabilities of each group for each age at first suicide attempt by Bayes' formula, making it possible to identify the most probable subgroup for each patient. The patients were assigned to the most probable subgroup for subsequent analyses.

We used Mann-Whitney tests or two-tailed *t* tests to compare the different age-at-onset class characteristics for continuous variables. For categorical variables, chi-squared tests or Fisher's exact probability tests for discrete variables were performed. The time between first SA and the interview probably (i) differs between the different age-at-onset subgroups, (ii) influences the occurrence of several characteristics of the patients (comorbidity, number of SA, etc.). Logistic regression analyses were therefore carried out to compare the different age-at-onset subgroups, with time since first SA and all variables with a *p* value below 0.05 in univariate analysis as the independent variables. All statistical analyses except admixture analysis were performed with StatView®, version 5.0.1 (SAS Institute 2003).

RESULTS

A population of 368 patients (265 women, 103 men) with a mean age at interview of 38.8 ± 13.38 years was included. The model best fitting the observed distribution of age at first SA was a mixture of two subgroups (likelihood ratio between the two-distribution and one-distribution models was $\chi^2_2=90$ $p < 10^{-5}$ with no further improvement obtained with a three-component model $\chi^2_3=5$; n.s.). Mean age at first SA (\pm SD) was 19.5 (\pm 4.3) for the early-onset subgroup and 38.5 (\pm 12.4) for the late-onset subgroup; the early-onset subgroup accounted for 40% of the population, the late-onset subgroup accounting for the other 60% (**Fig. 1**). Patients were classified according to their maximum probability of belonging to each theoretical subgroup. Two groups of subjects (separated by a cutoff age of 26 years) were compared: group 1 (the early-onset subgroup; age at first suicide attempt ≤ 26 years; *N*= 170), and group 2 (the late-onset subgroup; age at first suicide attempt > 26 years; *N*= 198). These two subgroups of patients differed in DSM-IV diagnosis (**Table 1**): comorbid anxiety disorders (panic disorder, $p=0.003$; social phobia, $p=0.017$ and obsessive compulsive disorder, $p < 0.0001$) and cannabis misuse (abuse, $p=0.048$ and dependence, $p=0.051$) were

more frequent in the early-onset subgroup, whereas the patients of the late-onset subgroup were more likely to present major depressive disorder (single or recurrent) ($p=0.035$). The two AAO subgroups did not differ in terms of sex, bipolar disorder, alcohol abuse or dependence and family history of suicide attempt. Total number of SA and history of violent or repeated SA were no longer associated with age at first SA after adjustment for time since first SA, whereas all the other variables remained significant (**Table 2**). Patients in the early-onset subgroup were more likely to report a personal history of childhood trauma, as attested by their higher CTQ total score ($p=0.022$). This difference was mostly due to higher CTQ emotional abuse and sexual abuse subscores ($p=0.0014$ and $p=0.017$, respectively). Logistic regression analyses including sex, CTQ emotional and sexual abuse and total scores showed that only the emotional abuse and sexual abuse subscores discriminated significantly between the early- and late-onset groups (**Table 3**).

DISCUSSION

Admixture analysis showed that the theoretical function best fitting the observed distribution of age at first suicide attempt in a consecutively recruited group of 368 patients was a mixture of two Gaussian distributions, separated by a cutoff point of 26 years. In the early-onset theoretical subgroup (age at first suicide attempt ≤ 26 years), the mean age at first suicide attempt was 19.5 years ($SD=4.3$); 40% of our patients belonged to this subgroup. The late-onset theoretical subgroup (age at first suicide attempt > 26 years) had a mean age at first suicide attempt of 38.5 years ($SD=12.4$) and accounted for 60% of the patients. Gaussian mixture analyses applied to individual studies may have limited power due to the small size of the samples. However, our sample of 368 patients provides sufficient power, as several authors have recommended the use of samples of more than 100 subjects for such analyses (Fleiss 1972; Gibbons et al 1984).

The differences in clinical profile between the two theoretical subgroups also suggest that this model is valid. Indeed, the early-onset subgroup is characterized by a higher frequency of anxiety disorders (panic disorder, social phobia, and predominantly OCD), cannabis misuse (abuse and dependence) and personal history of emotional (verbal assaults during childhood that were humiliating, demeaning or threatening) and sexual abuse. The late-onset subgroup was characterized by a higher frequency of major depressive disorders (single or recurrent). These results remained significant in a multivariate model, even after adjusting for the duration of “suicidal disorder” (duration between the first suicide attempt and the interview, in years). In multivariate analyses, no difference was observed between the two age-at-onset subgroups in terms of sex, family history of suicidal behavior or personal history of violent or repeated suicide attempts. Some previous studies have reported differences in age at first suicide attempt as a function of clinical and familial profile (personal history of childhood abuse, familial loading for suicidal behavior, sex), but ours is the first to demonstrate bimodality of the distribution of age at first suicide attempt and to provide evidence to support the unproven notion that age at first SA is a marker for different subtypes of suicide attempt.

All the characteristics distinguishing our two theoretical subgroups have already been identified as risk factors for suicide attempts in previous studies. Anxiety disorders and cannabis misuse have repeatedly been associated with suicidal behavior (Cavanagh et al 2003; Coryell et al 1982; Lepine et al 1991; Murphy 1988; Placidi et al 2000; Rich et al 1988; Rich and Runeson 1995; Sareen et al 2005; Schneier et al 1992; Suominen et al 2004; Weissman et al 1989), as have depressive disorder (Mann 2002) and trauma during childhood (Brodsky et al 2001; Kaplan et al 1995; Nelson et al 2002; Roy 2004a; Roy 2004b; Roy and Janal 2005).

Several studies have already shown that trauma during childhood (particularly physical and sexual abuse) is associated with an earlier onset of suicidal behavior. Kaplan *et al.* compared 29 abused patients (combination of childhood and adulthood sexual or physical abuse) with

15 non abused patients and showed that the abused subjects were significantly more likely to report suicide attempts at an earlier age ($p=0.02$) (Kaplan et al 1995). Brodsky *et al.* obtained similar results for 136 depressed adult inpatients, with a mean age at first suicide attempt of 22.7 ± 11.4 in the abused group and of 28.7 ± 12.7 in the non abused group ($p=0.04$) (Brodsky et al 2001). In a recent study of 1280 abstinent substance-dependent patients, Roy showed that subjects who first attempted suicide before the age of 20 years had significantly higher childhood trauma scores (sexual and emotional abuse, physical neglect) than patients who first attempted suicide after 20 years of age (Roy 2004b). Our results are also consistent with few previous studies implicating emotional abuse as a potential risk factor for suicide attempt in adulthood (Brown et al 1999; Gould et al 1994; Lipschitz et al 1999; McCauley et al 1997). It is now widely accepted that a family history of suicidal behavior is associated with a higher risk of suicidal behavior in a given individual, but conflicting results have been obtained concerning the possible relationship between family history of suicidal behavior and age at first suicide attempt (Brent et al 2003; Roy 2004a; Roy and Janal 2005). Family clusters of suicidal behavior may involve non genetic factors (exposure to family violence and hostility, imitation) as well as genetic factors (genetic transmission of the psychiatric disorders associated with suicidal behavior or of psychological dimensions, such as aggression or impulsivity). These potentially confounding effects were recently investigated by Brent *et al.*, who showed, in mood disorder probands who had or had not attempted suicide and their offspring, that familial loading for suicide attempts significantly affected age at first suicide attempt, due to the familial transmission of impulsive aggression (Brent et al 2003). As reported by Roy and Janal (Roy and Janal 2005) (population of abstinent substance-dependent patients), a family history of suicidal behavior did not distinguish between the early- and late-onset groups for SA in our study. However, these findings do not rule out the possibility of family history of suicidal behavior interacting with other risk factors to influence suicidal

behavior. This negative result may also be due to the retrospective nature of the data, with a different morbid risk in relatives of early- and late-onset suicide attempters due to differences in the age structure of the populations of relatives (relatives of early-onset probands being younger than relatives of late-onset probands). Indeed, mean age at interview for the early-onset subgroup was significantly lower than mean age at interview for the late-onset subgroup (30.72 ± 11.30 and 45.81 ± 10.87 , respectively). Further studies based on survival analysis may improve our understanding of the effect of this possible risk factor on the age at onset of suicide attempts.

We found a significant association between early SA and cannabis abuse, but we cannot rule out the existence of a birth cohort effect. Indeed, in our sample, early-onset suicidal attempters were significantly younger at interview than late-onset suicidal attempters (30.7 ± 11.3 and 45.8 ± 10.8 , respectively $p < 0.001$).

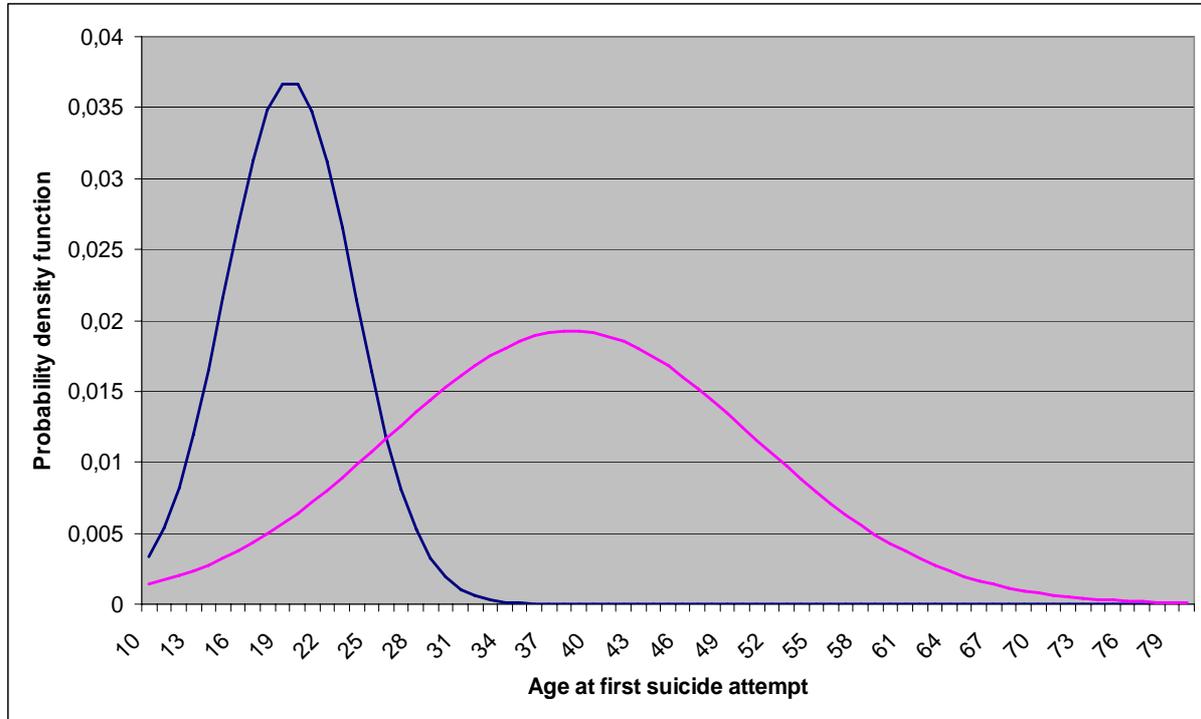
The early- and late-onset subgroups in this sample did not differ in terms of sex ratio. Little is known about the relationship between age at onset of suicide attempts and sex. However, Roy and Janal recently reported that, in a sample of abstinent substance-dependent patients, women attempted suicide at a younger age than men (respectively, 25.0 ± 10.5 and 31.8 ± 10.6 ; $p = 0.001$), regardless of childhood abuse status (Roy and Janal 2005). However, further studies are required before attempting to generalize this finding to other diagnostic groups.

One of the limitations of this study is that age at first SA, family history of suicidal behavior and childhood trauma were assessed retrospectively, and may therefore have been subject to recall bias.

In conclusion, based on admixture analysis with a sufficiently large sample, we suggest that there are two subgroups for suicidal behavior as a function of age at first suicide attempt. Our findings also suggest that the two age-at-onset groups differ in terms of clinical profile and comorbid conditions. Overall, our results suggest that an early onset of SA is more strongly

related to anxiety, childhood trauma and addictive disorders, whereas a late onset of SA (over the age of 26 years) is more strongly related to affective disorders other than bipolar disorder. The identification of two age-at-onset subgroups for suicidal behavior may be an important step towards unraveling the heterogeneity of suicidal behavior and has potential implications for future research into risk factors for suicidal behavior.

Figure 1: Theoretical model best fitting the observed distribution of age at first suicide attempt for the sample of 368 patients



Distribution	Mean (SD),years	Proportion of the population, %
1	19.49 (4.33)	40
2	38.46 (12.43)	60

Likelihood: $\chi^2_{2}=90; p < 10^{-5}$

Table 1: Demographic and clinical characteristics of patients belonging to the early- and late-onset subgroups identified by admixture analysis

	Group 1 (AAO≤26) N= 170	Group 2 (AAO>26) N= 198	p value
Sex (m/f), n (%)	44(25.9%)/126(74.1%)	59(29.8%)/139(70.2%)	0.4
Age at interview, mean (+/- SD)	30.7 (+/-11.3)	45.8 (+/-10.8)	<0.0001
Time since 1 st SA, mean (+/- SD)	11.63 (+/-12.18)	4.81 (+/-6.93)	<0.0001
Number of SA, mean (+/- SD)	4.33 (+/-6.67)	2.43 (+/-2.55)	0.0003
DSM IV, n (%)			
- Major depressive disorder (single or recurrent)	61 (36.1%)	93 (47%)	0.035
- Bipolar disorder	47 (27.6%)	39 (19.7%)	0.07
- Alcohol abuse	35 (21%)	34 (17.2%)	0.35
- Alcohol dependence	16 (9.6%)	19 (9.6%)	0.99
- Cannabis dependence	6 (3.6%)	1 (0.5%)	0.05
- Cannabis abuse	8 (4.8%)	2 (1%)	0.048
- Panic disorder	43 (25.3%)	26 (13.1%)	0.003
- Social phobia	51 (30.5%)	39 (19.7%)	0.017
- OCD	19 (11.4%)	3 (1.5%)	<0.0001
CTQ scores, mean (+/- SD)			
- Physical abuse	8.04 (+/-4.36)	7.71(+/-3.9)	0.11
- Emotional abuse	13.67 (+/-5.81)	11.72 (+/-5.6)	0.0014
- Emotional neglect	15.71 (+/-4.89)	15.42 (+/-4.41)	0.55
- Physical neglect	8.21 (+/-3.34)	11.34 (+/-3.37)	0.92
- Sexual abuse	9 (+/-5.88)	7.62 (+/-5.1)	0.017
- Total	54.44 (+/-18.53)	50.08 (+/-16.1)	0.022
Personal history of			
- Violent SA, n (%)	56 (32.9%)	43 (21.7%)	0.015
- Severe SA, n (%)	52 (32.3%)	57 (30.5%)	0.71
- Repeated SA, n (%)	77 (45.3%)	55 (27.8%)	0.0005
Positive family history of SA, n (%)	65 (47%)	68 (39%)	0.15

Table 2: For each clinical variable for which $p < 0.05$ in univariate analysis, logistic regression including age at first suicide attempt subgroups (early onset [before 26 years] coded 0 and late onset [after 26 years] coded 1) as the dependent variable and time since 1st SA as a covariable.

Lifetime characteristics	Odds ratio (95% CI) and p value	Odds ratio (95% CI) and p value of the covariable <i>time since 1st SA</i>
Total number of SA	0.94 (0.88 - 1.01), $p=0.11$	0.94 (0.91 - 0.96), $p < 0.0001$
- Violent SA	0.69 (0.42 - 1.13), $p=0.13$	0.93 (0.91 - 0.95), $p < 0.0001$
- Repeated	0.82 (0.5 - 1.36), $p=0.45$	0.93 (0.91 - 0.96), $p < 0.0001$
- Cannabis abuse	0.18 (0.04 - 0.9), $p=0.036$	0.93 (0.90 - 0.95), $p < 0.0001$
- Cannabis dependence	0.1 (0.01 - 0.87), $p=0.037$	0.93 (0.90 - 0.95), $p < 0.0001$
- Major depressive disorder	1.80 (1.15 - 2.83), $p=0.01$ 0.49 (0.28 - 0.86), $p=0.012$	0.92 (0.90 - 0.95), $p < 0.0001$ 0.93 (0.91 - 0.95), $p < 0.0001$
- Panic disorder	0.58 (0.35 - 0.96), $p=0.035$	0.93 (0.91 - 0.95), $p < 0.0001$
- Social phobia	0.12 (0.03 - 0.43), $p=0.001$	0.93 (0.91 - 0.95), $p < 0.0001$
- OCD		

Table 3: Logistic regression including age at first suicide attempt subgroups (early-onset coded 0 and late-onset coded 1) as the dependent variable and sex, CTQ total score and CTQ emotional abuse and sexual abuse subscores.

Variable	P value	Odds ratio (95% CI)
CTQ Emotional abuse	0.01	0.90 (0.84 - 0.98)
CTQ Sexual abuse	0.02	0.93 (0.87 - 0.99)
CTQ total	0.08	1.03 (.99 - 1.06)
Sex	0.97	0.99 (0.60 - 1.62)

REFERENCES

- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G: A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Molecular Psychiatry* 2003; 8:646-53.
- APA: American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ: Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *Journal of Psychiatric Research* 2003; 37:375-86.
- Asberg M, Traskman L, Thoren P: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Archives of General Psychiatry* 1976; 33:1193-7.
- Bellivier F, Chaste P, Malafosse A: Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics* 2004; 124B:87-91.
- Bellivier F, Golmard JL, Henry C, Leboyer M, Schurhoff F: Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58:510-2.
- Bernstein DP, Ahluvalia T, Pogge D, Handelsman L: Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997; 36:340-8.
- Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, et al: Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *American Journal of Psychiatry* 1994; 151:1132-6.
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J: Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Archives of General Psychiatry* 1996; 53:1145-52.
- Brent DA, Oquendo M, Birmaher B, et al: Peripubertal suicide attempts in offspring of suicide attempters with siblings concordant for suicidal behavior. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160:1486-93.
- Brodsky BS, Oquendo M, Ellis SP, Haas GL, Malone KM, Mann JJ: The relationship of childhood abuse to impulsivity and suicidal behavior in adults with major depression. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158:1871-7.
- Brown J, Cohen P, Johnson JG, Smailes EM: Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999; 38:1490-6.
- Cavanagh JT, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM: Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychological Medicine* 2003; 33:395-405.
- Celeux GD: The EM and the SEM algorithms for mixtures: statistical and numerical aspects. *Cahiers CERO* 1990; 32:135-151.
- Coryell W, Noyes R, Clancy J: Excess mortality in panic disorder. A comparison with primary unipolar depression. *Archives of General Psychiatry* 1982; 39:701-3.
- Delorme R, Golmard JL, Chabane N, et al: Admixture analysis of age at onset in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine* 2005; 35:237-43.
- Fleiss JL: Classification of the depressive disorders by numerical typology. *Journal of Psychiatric Research* 1972; 9:141-53.
- Gibbons RD, Dorus E, Ostrow DG, Pandey GN, Davis JM, Levy DL: Mixture distributions in psychiatric research. *Biological Psychiatry* 1984; 19:935-61.
- Gould DA, Stevens NG, Ward NG, Carlin AS, Sowell HE, Gustafson B: Self-reported childhood abuse in an adult population in a primary care setting. Prevalence, correlates, and associated suicide attempts. *Archives of Family Medicine* 1994; 3:252-6.

- Kaplan ML, Asnis GM, Lipschitz DS, Chorney P: Suicidal behavior and abuse in psychiatric outpatients. *Comprehensive Psychiatry* 1995; 36:229-35.
- Koenig M, Beggs AH, Moyer M, et al: The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *American Journal of Human Genetics* 1989; 45:498-506.
- Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J: Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends in Neurosciences* 1998; 21:102-5.
- Leboyer M, Slama F, Siever L, Bellivier F: Suicidal disorders: a nosological entity per se? *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2005; 133:3-7.
- Lepine JP, Chignon JM, Teherani M: Suicidal behavior and onset of panic disorder. *Archives of General Psychiatry* 1991; 48:668-9.
- Lipschitz DS, Winegar RK, Nicolaou AL, Hartnick E, Wolfson M, Southwick SM: Perceived abuse and neglect as risk factors for suicidal behavior in adolescent inpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1999; 187:32-9.
- Mann JJ: A current perspective of suicide and attempted suicide. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136:302-11.
- McCauley J, Kern DE, Kolodner K, et al: Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *JAMA* 1997; 277:1362-8.
- Murphy GE: Suicide and substance abuse. *Archives of General Psychiatry* 1988; 45:593-4.
- Nelson EC, Heath AC, Madden PA, et al: Association between self-reported childhood sexual abuse and adverse psychosocial outcomes: results from a twin study. *Archives of General Psychiatry* 2002; 59:139-45.
- Nurnberger JI, Jr., Blehar MC, Kaufmann CA, et al: Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of General Psychiatry* 1994; 51:849-59; discussion 863-4.
- O'Carroll PW, Berman AL, Maris RW, Moscicki EK, Tanney BL, Silverman MM: Beyond the Tower of Babel: a nomenclature for suicidology. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 1996; 26:237-52.
- Pericak-Vance MA, Yamaoka LH, Haynes CS, et al: Genetic linkage studies in Alzheimer's disease families. *Experimental Neurology* 1988; 102:271-9.
- Placidi GP, Oquendo MA, Malone KM, Brodsky B, Ellis SP, Mann JJ: Anxiety in major depression: relationship to suicide attempts. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157:1614-8.
- Preisig M, Fenton BT, Matthey ML, Berney A, Ferrero F: Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of the French version. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1999; 249:174-9.
- Rich CL, Fowler RC, Fogarty LA, Young D: San Diego Suicide Study. III. Relationships between diagnoses and stressors. *Archives of General Psychiatry* 1988; 45:589-92.
- Rich CL, Runeson BS: Mental illness and youth suicide. *American Journal of Psychiatry* 1995; 152:1239-40.
- Roy A: Family history of suicide. *Archives of General Psychiatry* 1983; 40:971-4.
- Roy A: Family history of suicidal behavior and earlier onset of suicidal behavior. *Psychiatry Research* 2004a; 129:217-9.
- Roy A: Relationship of childhood trauma to age of first suicide attempt and number of attempts in substance dependent patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2004b; 109:121-5.
- Roy A, Janal M: Family history of suicide, female sex, and childhood trauma: separate or interacting risk factors for attempts at suicide? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005; 112:367-71.

- Roy A, Segal NL, Centerwall BS, Robinette CD: Suicide in twins. *Archives of General Psychiatry* 1991; 48:29-32.
- Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, et al: Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62:1249-57.
- SAS Institute: StatView [computer program]. version 5.0.1. Cary NC: 2003
- Schneier FR, Johnson J, Hornig CD, Liebowitz MR, Weissman MM: Social phobia. Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Archives of General Psychiatry* 1992; 49:282-8.
- Schulsinger F, Kety S, Rosenthal D, Wender P: A family study of suicide. In: Schou M, Strömngren E, eds. *Origins, Prevention and Treatment of Affective Disorders*. London, England: Academic Press; 1979. p. 277-287.
- Schurhoff F, Golmard JL, Szoke A, et al: Admixture analysis of age at onset in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 71:35-41.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998; 59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
- Statham DJ, Heath AC, Madden PA, et al: Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychological Medicine* 1998; 28:839-55.
- Suominen K, Isometsa E, Suokas J, Haukka J, Achte K, Lonnqvist J: Completed suicide after a suicide attempt: a 37-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161:562-3.
- Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, Ouellette R: Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *New England Journal of Medicine* 1989; 321:1209-14.

B. LE DEFICIT DE L'INHIBITION COGNITIVE

1. Introduction

Nous sommes partis du constat qu'il existe à ce jour peu de données issues de la littérature, au sujet des performances cognitives des patients présentant des conduites suicidaires, et de leur éventuelles altérations. Les deux régions les plus impliquées dans les conduites suicidaires étaient le raphé médian et dorsal (qui contient les noyaux cellulaires sérotoninergiques) et le cortex préfrontal (CPF) (plus particulièrement ventral) qui est innervé par des cellules sérotoninergiques (Kamali, Oquendo, & Mann, 2001). Une étude préliminaire avait montré qu'il existait un déficit des fonctions exécutives en rapport avec le CPF chez des patients déprimés qui avaient des antécédents de conduites suicidaires (Keilp et al., 2001). Des altérations des tâches en rapport avec le CPF ventral ont également été mises en lien avec l'impulsivité (Hoptman et al., 2002; Raine et al., 1998). Récemment, Jollant et coll. rapportèrent que les patients suicidants avaient des performances significativement plus altérées que les témoins à la Iowa Gambling Task qui évalue la prise de décision (Jollant et al., 2005).

Notre objectif principal consistait à explorer les fonctions cognitives en rapport avec le CPF, à savoir les fonctions exécutives, la mémoire de travail et des tests de sensibilité à la récompense. Wheeler et coll. avaient proposé une division fonctionnelle du CPF en fonction de certaines facultés cognitives (mémoire de travail et fonctions exécutives) pour la plupart dépendantes du CPF dorsolatéral (CPF-DL) et de certaines fonctions affectives (motivation et sensibilité à la récompense) pour leur part dépendantes du cortex orbitofrontal (COF) (Wheeler, Stuss, & Tulving, 1997).

Notre objectif secondaire était d'explorer séparément les fonctions du COF et du CPF-DL à la recherche d'éventuelles dysfonctions spécifiques, et d'étudier ensuite leurs liens avec la dimension d'impulsivité connue pour être étroitement liée au système sérotoninergique.

2. Méthode

Dans notre étude, nous avons donc comparé différentes fonctions corrélées au CPF auprès de 30 patients ayant des antécédents de tentatives de suicide : fonctions exécutives, mémoire de travail, et sensibilité à la récompense, avec 39 témoins sains sans antécédents suicidaires, après ajustement pour l'âge à l'interview, le niveau d'éducation et l'état thymique résiduel attesté par la Mania Assessment Scale (MAS) et la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Tous les patients étaient recrutés de manière consécutive au décours de leur hospitalisation à l'hôpital Albert Chenevier de Créteil (94) et juste avant leur sortie. Les patients à l'inclusion étaient tous normothymiques ; l'évaluation diagnostique (axe I) et démographique était assurée par la passation de la Diagnostic Interview for Genetic Studies (Nurnberger et al., 1994). Nous avons également procédé à une mesure de l'impulsivité à l'aide de la version française de la Barratt Impulsivity Scale version 10 (Bayle et al., 2000), cette dimension étant étroitement liée avec le PFC et le système sérotoninergique. Enfin, toute une batterie de tests cognitifs connus pour être en rapport avec les régions sus-citées a été appliquée ; nous ne détaillons pas ici leurs spécificités (voir méthodologie de l'article).

3. Résultats

Prefrontal cortex dysfunction in patients with suicidal behavior

AURELIE RAUST^{1,2}, FRÉDÉRIC SLAMA^{1,2}, FLAVIE MATHIEU², ISABELLE ROY^{1,2},
ALAIN CHENU², DIEGO KONCKE², DAMIEN FOUQUES^{1,2}, FABRICE JOLLANT³,
ERIC JOUVENT⁴, PHILIPPE COURTET³, MARION LÉBOYER^{1,2}
AND FRANK BELLIVIER^{1,2*}

¹ *Department of Psychiatry, Chenevier-Mondor Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Créteil cedex, France;* ² *INSERM U 513, Créteil School of Medicine, Créteil cedex, France;* ³ *Department of Psychological Medicine and Psychiatry, Lapeyronie Hospital and INSERM E 0361, Montpellier, France;* ⁴ *Department of Neurology, Kremlin-Bicêtre Hospital, Paris, France*

ABSTRACT

Background. Abnormal serotonergic neurotransmission has long been demonstrated in suicidal behavior. The dorsal and median raphe nuclei housing the main serotonergic cell bodies and the prefrontal cortex (PFC), particularly the ventral part innervated by the serotonergic system, have therefore been studied extensively in suicidal behavior research. However, only a few studies have described neuropsychological function impairment in suicidal patients. We investigated PFC-related neuropsychological function in patients with suicidal behavior, separating dorsolateral PFC (DLPFC)- and orbitofrontal cortex (OFC)-related functions.

Method. We compared 30 euthymic patients with suicidal behavior aged 18–65 years with 39 control subjects, for the following neuropsychological domains: global intellectual functioning, reward sensitivity, initiation, inhibition, and working memory. Patients and controls were compared by means of univariate and multivariate analyses, adjusting for age at interview, level of education and mood state at the time of evaluation. Trait impulsivity, measured with the Barratt Impulsivity Scale version 10 (BIS-10), was also included as a covariate in a subset of analyses.

Results. Multivariate comparisons demonstrated significant executive function deficits in patients with suicidal behavior. In particular, we observed impairment in visuospatial conceptualization ($p < 0.0001$), spatial working memory ($p = 0.001$), inhibition (Hayling B–A, $p = 0.04$; go anticipations, $p = 0.01$) and visual attention (or reading fluency) ($p = 0.002$). Similar results were obtained following adjustment for motor impulsivity as a covariate, except for spatial working memory.

Conclusions. These deficits are consistent with prefrontal dysfunction in patients with suicidal behavior. Differentiation between DLPFC- and OFC-related neuropsychological functions showed no specific dysfunction of the orbitofrontal region in patients with suicidal behavior in our sample.

INTRODUCTION

Although suicide represents a major public health issue, with rates varying in most countries between 5 and 25 per 100 000 inhabitants, little is known about basic cognitive processing in

patients with suicidal behavior. Suicidal behavior is also known to be associated with low serotonergic activity in the peripheral fluids and brains of suicide victims, and with several serotonin-related genes (reviewed by Mann 2003). The two main brain regions of interest in suicidal behavior research are the dorsal and median raphe nuclei in the mid-brain, which house the serotonergic cell bodies, and the

* Address for correspondence: Dr Frank Bellivier, Département de Psychiatrie, Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil cedex, France. (Email: bellivier@im3.inserm.fr)

prefrontal cortex (PFC), particularly the ventral PFC, which is innervated by serotonergic neurons (Kamali *et al.* 2001). A preliminary study revealed deficits in executive functions linked to the PFC in depressed patients with suicidal behavior (Keilp *et al.* 2001). The impairment of ventral PFC-related functions is also known to contribute to impulsivity (Raine *et al.* 1998; Hoptman *et al.* 2002), which is linked to suicidal behavior (Mann 2003).

In this study we investigated PFC-related functions in patients with suicidal behavior, using executive function, working memory and reward sensitivity tests. Wheeler *et al.* (1997) proposed a functional division of the PFC into cognitive functions (working memory and executive functions), mostly depending on the dorso-lateral PFC (DLPFC), and affective functions (motivation and reward sensitivity), depending on medial and orbitofrontal cortex (OFC) areas. Our secondary objective was therefore to explore dysfunctions of the OFC and DLPFC separately. We also investigated whether neuropsychological performance covaried with impulsivity, which is known to be linked to PFC and serotonin dysfunctions.

METHOD

Subjects

We compared 30 patients with suicidal behavior aged between 19 and 65 years with 39 control subjects. We recruited patients consecutively admitted to a university-affiliated psychiatry department (Hôpital Chenevier-Mondor, Créteil) and just before hospital discharge. Patients and healthy volunteers were Caucasians of French descent, French-speaking and free of neurological disorders. They were interviewed by a trained psychiatrist, using a French version of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS; Nurnberger *et al.* 1994) to assess lifetime Axis I psychiatric diagnoses. At inclusion, patients had to be euthymic, as assessed by a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) score below 10 and a Mania Assessment Scale (MAS) score below 7. A suicide attempt was defined according to Asberg criteria as an attempt by the subject to kill him- or herself, resulting in a need for medical treatment in hospital. Patients with suicidal behavior who stopped short of an actual suicide attempt, and

patients displaying self-destructive behavior but with no intention of dying, self-mutilation to decrease anxiety, suicide signals during social crises, non-compliance with medical treatment if seriously ill and the use of toxic substances such as alcohol or tobacco were excluded from this analysis.

Patients with suicidal behavior had the following Axis I diagnoses: 15 had unipolar disorder (50%), eight had bipolar disorder (27%), four had a schizophrenic disorder (13%) and three had other psychiatric diagnoses (10%). The following current treatment categories were observed (n = number of subjects): antidepressants (n = 19), antipsychotics (n = 6), typical neuroleptics (n = 4), benzodiazepines (n = 9), hydroxyzine (n = 9), mood stabilizers (n = 10). Two patients had no psychotropic treatment. All but three patients were taking at least two drugs.

Normal controls were selected at a blood collection center (Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris). They were interviewed with the French version of the DIGS to ensure that only those with no personal or family history of psychiatric disorders (including suicidal behavior) were included.

The local research ethics committee approved the study protocol. Oral and written informed consent was obtained from all participating subjects, after a complete description of the study.

Assessment of impulsivity

The French version (Bayle *et al.* 2000) of the Barratt Impulsivity Scale version 10 (BIS-10) was used to assess the impulsivity trait in patients and controls. This self-reported scale of 34 items generates an overall impulsivity score (Total) and three subscores: motor impulsivity (BIS-MI; an enduring tendency to act without thinking or considering consequences), cognitive impulsivity (BIS-CI; a fast cognitive tempo including rapid decision making), and non-planning impulsivity (BIS-NP; a deficient, future-oriented, problem-solving style) (Patton *et al.* 1995).

Battery of neuropsychological tests

Global intellectual functioning

Premorbid intelligence (Total Intelligence Quotient, IQT) was assessed using a regression equation based on the sociodemographic

characteristics of the subjects (Barona *et al.* 1984). Intellectual functioning of patients and controls was assessed by three Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-III subtests, including vocabulary, comprehension and block design.

Stimulus–reward learning, reversal and extinction

The Rolls task. The OFC is involved in representing the reward value of stimuli and in the rapid learning and relearning of associations between visual stimuli and rewards and punishments (Rolls 2000, 2004). Subjects with OFC damage present deficits in reversal learning, including perseverative responses to a stimulus previously associated with a reward. These processes were evaluated by a task adapted by Rolls *et al.* (1994) from that initially developed by Czernecki *et al.* (2002), including reward-associated learning, reversal and extinction phases. Subjects learned to touch one of two simple patterns appearing one at a time on a screen. After a learning phase, the patterns of good response were reversed with no warning (Rolls 1 tot and Rolls 2 tot). Then, the feedback was always negative (incorrect response) for touching either pattern (Rolls 3 tot and Rolls 4 tot). The score corresponds to the number of trials required to obtain nine correct responses (reversal or extinction phase) excluding the results obtained in the learning phase (10 trials).

Initiation and working memory

These processes are generally thought to be under the control of the DLPFC (Milner *et al.* 1985; Goldman-Rakic 1987; Fuster 1997).

Initiation: Hayling test part A. The Hayling test is the French version of the Burgess and Shallice task (Burgess & Shallice 1996). Part A assesses the ability of the subject to initiate an answer (response latencies). Fifteen sentences from which the last word had been omitted were read one-by-one to the subject, who had to supply the missing word as quickly as possible. The Hayling A score is the time taken to respond.

Spatial working memory: N-Back test. In this task, subjects sitting in front of a computer screen were asked to compare the position of a blue square on the screen with its position during the last stimulus (one stimulus before)

(1-Back), two stimuli before (2-Back) and three stimuli before (3-Back). The subject's performance was assessed by counting the number of correct responses in each of the three conditions. The *N-Back* variable (total) was defined as the sum of these three measures. Imaging studies have demonstrated activation of the DLPFC during this task (Courtney *et al.* 1997; Carlson *et al.* 1998; Braver *et al.* 2001; Barch *et al.* 2003).

Inhibition

Hayling test part B. This test assesses the subject's inhibitory control. Fifteen sentences from which the last word was omitted were read one-by-one to the subject, who was asked to give a word unrelated to the sentence as quickly as possible. The Hayling B score is the time taken to respond, and an interference score was obtained by calculating the difference between the scores for the two parts of the Hayling test (Hayling B–A). Imaging studies have shown that the DLPFC is activated during the suppression condition of this task (Collette *et al.* 2001; Nathaniel-James & Frith 2002).

The Stroop Word Color Test. This test was used according to the method of Golden (1976). The subject has 45 s to read color-related words printed in black ink (Stroop W), to name colors printed as 'XXXX' (Stroop C), and to identify the color of the ink of printed names depicting colors different from the name (Stroop WC). An interference score was obtained by comparing the time to read WC with the expected time. This interference time score was calculated using the following formula: $WC - [(W \times C)/(W + C)]$.

Inhibition tasks activate the DLPFC, as shown by imaging studies (Pardo *et al.* 1990; Carter *et al.* 1995; Audenaert *et al.* 2001; Gruber *et al.* 2002) such as analysis of shorter times and wrong responses in clinical studies (Kato 2001; Stuss *et al.* 2001).

The Go-noGo task. The Go-noGo task is a computerized version of the stop signal paradigm. It includes 50 visual stimuli: 25 blue and 25 yellow squares appearing randomly on the screen. The subjects were asked to press the space bar if they heard a tone (1000 Hz, 100 ms) immediately following the visual stimulus of a blue square. Performance was evaluated by determining response latency (Go-noGo react. tim.) and the

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with suicidal behavior and control subjects

	Control subjects	Patients with suicidal behavior	<i>z</i> (<i>p</i> value) ^a
<i>n</i>	39	30	
Age (years \pm s.d.)	44.6 \pm 12.4	39.8 \pm 13.6	-1.5 (0.13)
Sex M/F (% male)	21/18 (54%)	12/18 (40%)	1.3 (0.25)
Level of education (years \pm s.d.)	13.3 \pm 2.9	12.8 \pm 3.01	0.52 (0.6)
MADRS (total score \pm s.d.)	1.03 \pm 1.7	3.6 \pm 2.8	4.15 (<0.0001) ^b
MAS (total score \pm s.d.)	0.51 \pm 1.14	0.53 \pm 1.22	0.29 (0.77)
Suicide attempts (number \pm s.d.)	—	2.67 \pm 2.32	—
Age of first suicidal act (years \pm s.d.)	—	33.77 \pm 13.79	—
Axis I disorders, <i>n</i> (%)			
UP	—	15 (50%)	—
BP	—	8 (27%)	—
SZ	—	4 (13%)	—
Other	—	3 (10%)	—
BIS-10	<i>n</i> = 36	<i>n</i> = 23	
Total (score \pm s.d.)	54.8 \pm 7.9	55.1 \pm 5.6	1.46 (0.14)
BIS-MI	16.8 \pm 6.2	15.8 \pm 4.8	2.09 (0.04) ^b
BIS-CI	19.4 \pm 4.4	19.1 \pm 4.02	1.39 (0.17)
BIS-NP	18.7 \pm 5.1	20.1 \pm 3.3	-0.22 (0.83)
IQT pre-morbid	105.1 \pm 5.6	104 \pm 5.9	-0.8 (0.4)

MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MAS, Mania Assessment Scale; s.d., standard deviation; UP, unipolar depression; BP, bipolar disorder; SZ, schizophrenic; BIS-10, Barratt Impulsivity Scale version 10; subscores: BIS-MI, motor impulsivity; BIS-CI, cognitive impulsivity; BIS-NP, non-planning impulsivity.

^a Control subjects *versus* patients with suicidal behavior.

^b Significant difference.

number of correct responses (Go or noGo cor. resp.) and errors of anticipation, omission and commission in the two stimulus conditions: blue (Go) and yellow (noGo). Most imaging studies have indicated that DLPFC plays a predominant role in this task (Kawashima *et al.* 1996; Sarazin *et al.* 1998; Konishi *et al.* 1999), but some studies have implicated the OFC (Bokura *et al.* 2001; Horn *et al.* 2003).

Statistical analysis

Neuropsychological scores were compared between the two groups (patients and controls), with adjustment for age at interview, level of education and residual mood state, as assessed by MADRS and MAS scores at the time of interview. These multivariate analyses were carried out by means of classical stepwise backward regression. Spearman's rank correlations between neuropsychological performances and motor impulsivity (BIS-MI) were calculated. This score was the only score of the impulsivity scale (BIS-10) that differed significantly between patients with suicidal behavior and control subjects. The motor impulsivity score (BIS-MI) of the Barratt scale was found to be correlated with some

neuropsychological performances. For these neuropsychological tests, the BIS-IM score was included in the stepwise regression model, in a supplementary analysis. All these analyses were performed with the SAS package (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Demographic, clinical and dimensional variables (Table 1)

We recruited 30 patients with suicidal behavior (12 men, 18 women, mean age at interview 39.8 \pm 13.6 years) and 39 controls (21 men, 18 women, mean age at interview 44.6 \pm 12.4 years). Suicidal patients and controls were similar in terms of age ($p=0.13$), level of education ($p=0.6$), sex ratio ($p=0.13$) and pre-morbid IQ ($p=0.40$). For the impulsivity scale, only motor impulsivity (BIS-MI) scores differed significantly between patients and control subjects ($p=0.04$). Control subjects had significantly lower scores than suicidal patients for residual depression (MADRS) ($p<0.0001$), whereas scores for the mania scale (MAS) were similar in the two groups ($p=0.19$). The effect of treatment could

Table 2. Correlation between the Motor Impulsivity subscore of the Barratt Impulsivity Scale and neuropsychological performances

Domain	Variable	All <i>p</i> (α)	Suicide attempters <i>p</i> (α)	Controls <i>p</i> (α)
Intellectual functioning Working memory	Block design	0.009 (−0.34)	N.S.	N.S.
	1-Back tot	N.S.	N.S.	N.S.
	2-Back tot	N.S.	N.S.	N.S.
	3-Back tot	0.04 (−0.27)	0.005 (−0.41)	N.S.
	<i>N</i> -Back tot	0.06 (−0.25)		N.S.
Initiation	Hayling A	N.S.	N.S.	N.S.
Inhibition	Hayling B	0.09 (0.22)	N.S.	N.S.
	Hayling B–A	N.S.	N.S.	N.S.
	Stroop W	N.S.	N.S.	N.S.
	Stroop WC	N.S.	N.S.	N.S.
	Go cor. resp.	N.S.	N.S.	N.S.
	noGo cor. resp.	0.04 (−0.27)	N.S.	0.04 (−0.35)
	noGo commissions	0.04 (0.27)	N.S.	0.04 (0.35)

tot, total; cor. resp., correct response; N.S., not significant.

not be investigated because of the small number of patient in some cells of the correlation matrix.

Correlation between residual mood symptoms and neuropsychological performance in euthymic patients with suicidal behavior

Patients had MADRS scores between 0 and 9, and MAS scores between 0 and 6. No significant correlation was detected between MADRS scores or MAS score and any neuropsychological score in patients. However, when the entire sample was considered (patients and controls pooled), significant correlations were observed between MADRS score and Block Design ($r = -0.34$, $p = 0.009$), and Stroop Word-Color ($r = -0.23$, $p = 0.057$) scores.

Correlation between BIS-MI score and neuropsychological performance (Table 2)

High impulsivity was associated with low performances in some tests. Significant correlations were obtained between BIS-MI score and Block Design ($r = -0.34$, $p = 0.009$), 3-Back total ($r = -0.27$, $p = 0.04$), *N*-Back total ($r = -0.25$, $p = 0.06$), Hayling B ($r = 0.22$, $p = 0.09$), and noGo commissions ($r = 0.27$, $p = 0.04$) scores.

Neuropsychological performances in patients and control subjects (Tables 3 and 4)

For intellectual functioning, only Block Design was impaired in patients ($p < 0.0001$). The

difference between patients and controls for Block Design remained significant after adjusting for motor impulsivity scores (BIS-IM) ($p = 0.0009$).

For working memory, patients displayed significant impairment in the *N*-Back task for the first and second conditions ($p = 0.03$ and $p < 0.0001$ respectively). Total *N*-Back score was also found to differ significantly between patients and controls ($p = 0.001$). After adjustment for BIS-MI, we observed that total *N*-Back score was better explained by level of motor impulsivity ($p = 0.0004$) than by the 'group' variable (suicidal patients *versus* control subjects, N.S.).

No difference was observed between the two groups for Hayling test part A, assessing initiation processing. Suicidal patients displayed impairment in Hayling test part B ($p = 0.02$) and in Hayling B–A score ($p = 0.04$), assessing inhibition. For the Stroop test, patients with suicidal behavior displayed impairment for all scores (word, $p = 0.002$; color, $p = 0.0003$; word-color, $p = 0.002$), except the interference score. For the Go-noGo test, patients tended to give more incorrect responses in the Go task but the difference between patients and controls was not significant ($p = 0.06$). Suicidal patients made significantly more anticipations than controls ($p = 0.01$) and tended to made more commission errors in the noGo task ($p = 0.07$).

Table 3. *Stepwise backward regression of neuropsychological tests with clinical characteristics and mood scales*

Domain	Variable	Age	Level of education	MADRS	MAS	Group 1 v. 0 ^a
Intellectual functioning	Vocabulary	n.s.	0.004 (0.12)	n.s.	n.s.	n.s.
	Comprehension	0.006 (0.07)	0.002 (0.34)	0.13	n.s.	n.s.
	Block design	0.06 (0.04)	<0.0001 (0.47)	n.s.	n.s.	<0.0001 (−2.63)
Working memory	1-Back tot	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0.03 (−0.25)
	2-Back tot	0.007 (−0.11)	0.03 (0.38)	n.s.	0.08 (0.78)	<0.0001 (−4.23)
	3-Back tot	0.005 (−0.18)	0.03 (0.45)	n.s.	n.s.	0.08 (−2.2)
	N-Back tot	0.0007 (−0.27)	0.01 (0.85)	n.s.	n.s.	0.001 (−6.56)
Initiation	Hayling A	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Inhibition	Hayling B	n.s.	0.01 (−128.2)	n.s.	n.s.	0.02 (668.3)
	Hayling B–A	n.s.	0.01 (−126)	n.s.	n.s.	0.04 (624.8)
	Hayling errors	0.05 (0.06)	n.s.	0.09 (0.24)	n.s.	n.s.
	Stroop W	n.s.	0.01 (1.38)	n.s.	n.s.	0.002 (−9.98)
	Stroop C	n.s.	0.04 (1.11)	n.s.	n.s.	0.0003 (−11.69)
	Stroop WC	n.s.	0.002 (1.33)	n.s.	n.s.	0.002 (−7.98)
	Stroop interfer.	n.s.	0.06 (0.6)	n.s.	n.s.	n.s.
	Go cor. resp.	n.s.	0.06 (0.3)	n.s.	n.s.	0.06 (−1.8)
	Go anticipations	n.s.	0.07 (−0.23)	0.05 (−0.33)	n.s.	0.01 (2.19)
	noGo commissions	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0.07 (1.16)
	Go-noGo react. tim.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Reward sensitivity	Rolls 1 tot	n.s.	0.03 (−6.46)	n.s.	n.s.	n.s.
	Rolls 2 tot	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Rolls 3 tot	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Rolls 4 tot	n.s.	0.07 (−0.78)	n.s.	n.s.	n.s.

MADRS, Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; MAS, Mania Assessment Scale; interfer., interference; tot, total; cor. resp., correct response; react. tim., reaction time; n.s., not significant.

^a Group=0 for controls and 1 for suicide attempters.

Table 4. *Stepwise backward regression of neuropsychological tests with clinical characteristics, mood scales and BIS-IM*

Domain	Variable	Age	Level of education	MADRS	MAS	BIS-IM	Group 1 v. 0 ^a
Intellectual functioning	Block design	0.03	<0.0001	n.s.	n.s.	n.s.	0.0009
Working memory	3-Back tot	<0.0001	n.s.	n.s.	n.s.	0.0009	n.s.
	N-Back tot	0.0002	n.s.	n.s.	n.s.	0.0004	n.s.
Inhibition	Hayling B	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	noGo commissions	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

BIS-IM, Barratt Impulsivity Scale–Motor Impulsivity; MADRS, Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; MAS, Mania Assessment Scale; tot, total; cor. resp., correct response; n.s., not significant.

^a Group=0 for controls and 1 for suicide attempters.

No difference in reward sensitivity, evaluated by the Rolls task, was found between healthy control subjects and patients.

DISCUSSION

In this study, subjects with a history of suicide attempts displayed deficits in PFC-related function. These deficits could not be accounted for

by differences in education level, age or residual mood symptoms at the time of interview between patients with suicidal behavior and control subjects. Suicidal patients displayed impaired visuospatial conceptualization, inhibition and visual attention (or reading fluency).

Deficits in visuospatial conceptualization in the Block Design test could not be accounted for by a deficit in intellectual functioning. Slowness

and errors may occur in the test in subjects with frontal lobe dysfunction, because visuospatial abilities involve, for example, planning, which is an executive function. Similarly, poor performances in the Stroop test may result from a deficit in visual attention or a slow rate of information processing. Keilp *et al.* (2001) reported deficits affecting intent in suicidal behavior whereas Becker *et al.* (1999) identified an attentional bias in a modified Stroop test only if the words related to suicidal behavior. Thus, further studies are required to explore these deficits.

The main finding of this study is the demonstration of impaired cognitive inhibition in patients with suicidal behavior. This impairment is consistent with the results of several previous clinical and review studies (Brent *et al.* 1994; Mann 2003; Van Heeringen & Marusic 2003) demonstrating the involvement of the PFC in behavioral and cognitive inhibition. Furthermore, low serotonergic input to the PFC is known to contribute to the impairment of inhibition, creating a greater propensity to act on suicidal or impulsive feelings (Mann 2003). Impaired cognitive inhibition and impulsivity have been shown previously to be an important component of suicidal behavior (Horesh 2001; Swann *et al.* 2005).

We found that the working memory deficits demonstrated in patients were not clearly specific to suicidal patients. Indeed, impaired spatial working memory was associated with motor impulsivity rather than with a history of suicide attempt. This finding may be a statistical artifact (indirect association), and further investigation in non-suicidal impulsive subjects is required.

All the identified deficits (impairments in *N*-Back, Hayling, Stroop and Go-noGo tests) were related to the DLPFC rather than the OFC. However, in the absence of imaging data, we cannot assert that a given deficit is due to dysfunction in a particular area of the brain or to neural networks mediated by multiple areas (Keefe 1995).

This study provides the first comparison of neuropsychological performances in patients with suicidal behavior, regardless of their primary psychiatric diagnosis, and controls, by means of multivariate analyses. Our results are consistent with an executive function deficit, as reported by Keilp *et al.* (2001), but further studies are required to optimize the interpretation

of our results. Future studies should take into account methodological limitations, such as age, level of education or presence of residual mood symptoms at the time of evaluation. Indeed, previous studies (Ferrier *et al.* 1999; Clark *et al.* 2002) have clearly demonstrated that low (subclinical) levels of mood symptoms may have a significant effect on cognitive performances. This finding is confirmed by our data, in which groups were comparable for level of education, age at interview and MAS scores. However, univariate and multivariate analyses including these possible confounding factors provided different results. This suggests that small variations in these factors may have a major effect on neuropsychological scores.

Our results should be interpreted with caution. We could not investigate the influence of all possible confounding biases, such as Axis I diagnoses and current medication. It is also difficult to interpret negative results because of the small sample size. Further studies, in larger samples, using the same methodological approach (multivariate analyses including mood level at the time of interview) are required to confirm our results. In addition, specific subgroups of patients with suicidal behavior (violent, highly lethal or repeated attempts) should be studied. Indeed, recent imaging studies (Oquendo *et al.* 2003) reported an association between low ventromedial activity and high intent and high lethality of the suicidal act. Further studies of the complexity of the cortico-subcortical circuits involved in the various components of predisposition to suicidal behavior are also required (Van Heeringen & Marusic 2003), as well as the possible relationship between serotonin dysfunction and prefrontal functions.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported financially by the CHU of Montpellier (PHRC UF 7653), the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris and the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). We thank Marie-José De Souza and Emmanuelle Abadie for technical assistance.

DECLARATION OF INTEREST

None.

REFERENCES

- Audenaert, K., Lahorte, P., Brans, B., Van Laere, K., Goethals, I., Van Heeringen, K. & Dierckx, R. A. (2001). The classical Stroop interference task as a prefrontal activation probe: a validation study using 99Tcm-EDC brain SPECT. *Nuclear Medicine Communications* **22**, 135–143.
- Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansky, J. G. & Snyder, A. Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biological Psychiatry* **53**, 376–384.
- Barona, A., Reynolds, C. & Chastain, R. (1984). A demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS-R. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **52**, 885–887.
- Bayle, F. J., Bourdel, M. C., Caci, H., Gorwood, P., Chignon, J. M., Ades, J. & Loo, H. (2000). Factor analysis of French translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10) [in French]. *Canadian Journal of Psychiatry* **45**, 156–165.
- Becker, E. S., Strohbach, D. & Rinck, M. (1999). A specific attentional bias in suicide attempters. *Journal of Nervous and Mental Disease* **187**, 730–735.
- Bokura, H., Yamaguchi, S. & Kobayashi, S. (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology* **112**, 2224–2232.
- Braver, T. S., Barch, D. M., Kelley, W. M., Buckner, R. L., Cohen, N. J., Miezin, F. M., Snyder, A. Z., Ollinger, J. M., Akbudak, E., Conturo, T. E. & Petersen, S. E. (2001). Direct comparison of prefrontal cortex regions engaged by working and long-term memory tasks. *NeuroImage* **14**, 48–59.
- Brent, D. A., Johnson, B. A., Perper, J., Connolly, J., Bridge, J., Bartle, S. & Rafter, C. (1994). Personality disorder, personality traits, impulsive violence, and completed suicide in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **33**, 1080–1086.
- Burgess, P. W. & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* **34**, 263–272.
- Carlson, S., Martinkauppi, S., Rama, P., Salli, E., Korvenoja, A. & Aronen, H. J. (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex* **8**, 743–752.
- Carter, C. S., Mintun, M. & Cohen, J. D. (1995). Interference and facilitation effects during selective attention: an H215O PET study of Stroop task performance. *NeuroImage* **2**, 264–272.
- Clark, L., Iversen, S. D. & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* **180**, 313–319.
- Collette, F., Van Der Linden, M., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A. & Salmon, E. (2001). The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *NeuroImage* **14**, 258–267.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K. & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature* **386**, 608–611.
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J. L., Pochon, J. B., Levy, R. & Dubois, B. (2002). Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia* **40**, 2257–2267.
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P. & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* **175**, 246–251.
- Fuster, J. M. (1997). Network memory. *Trends in Neurosciences* **20**, 451–459.
- Golden, C. J. (1976). Identification of brain disorders by the Stroop Color and Word Test. *Journal of Clinical Psychology* **32**, 654–658.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Development* **58**, 601–622.
- Gruber, S. A., Rogowska, J., Holcomb, P., Soraci, S. & Yurgelun-Todd, D. (2002). Stroop performance in normal control subjects: an fMRI study. *NeuroImage* **16**, 349–360.
- Hoptman, M. J., Volavka, J., Johnson, G., Weiss, E., Bilder, R. M. & Lim, K. O. (2002). Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biological Psychiatry* **52**, 9–14.
- Horesh, N. (2001). Self-report vs. computerized measures of impulsivity as a correlate of suicidal behavior. *Crisis* **22**, 27–31.
- Horn, N. R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J. F. & Woodruff, P. W. (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia* **41**, 1959–1966.
- Kamali, M., Oquendo, M. A. & Mann, J. J. (2001). Understanding the neurobiology of suicidal behavior. *Depression and Anxiety* **14**, 164–176.
- Kato, M. (2001). Prefrontal lobes and the attentional control: a neuropsychological study using the modified Stroop test [in Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku* **41**, 1134–1136.
- Kawashima, R., Satoh, K., Itoh, H., Ono, S., Furumoto, S., Gotoh, R., Koyama, M., Yoshioka, S., Takahashi, T., Takahashi, K., Yanagisawa, T. & Fukuda, H. (1996). Functional anatomy of GO/NO-GO discrimination and response selection – a PET study in man. *Brain Research* **728**, 79–89.
- Keefe, R. S. (1995). The contribution of neuropsychology to psychiatry. *American Journal of Psychiatry* **152**, 6–15.
- Keilp, J. G., Sackeim, H. A., Brodsky, B. S., Oquendo, M. A., Malone, K. M. & Mann, J. J. (2001). Neuropsychological dysfunction in depressed suicide attempters. *American Journal of Psychiatry* **158**, 735–741.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M. & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* **122**, 981–991.
- Mann, J. J. (1998). The neurobiology of suicide. *Nature Medicine* **4**, 25–30.
- Mann, J. J. (2003). Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Reviews. Neuroscience* **4**, 819–828.
- Milner, B., Petrides, M. & Smith, M. L. (1985). Frontal lobes and the temporal organization of memory. *Human Neurobiology* **4**, 137–142.
- Nathaniel-James, D. A. & Frith, C. D. (2002). The role of the dorso-lateral prefrontal cortex: evidence from the effects of contextual constraint in a sentence completion task. *NeuroImage* **16**, 1094–1102.
- Nurnberger Jr., J. I., Blehar, M. C., Kaufmann, C. A., York-Cooler, C., Simpson, S. G., Harkavy-Friedman, J., Severe, J. B., Malaspina, D. & Reich, T. (1994). Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of General Psychiatry* **51**, 849–859; discussion 863–864.
- Oquendo, M. A., Placidi, G. P., Malone, K. M., Campbell, C., Keilp, J., Brodsky, B., Kegeles, L. S., Cooper, T. B., Parsey, R. V., Van Heertum, R. L. & Mann, J. J. (2003). Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Archives of General Psychiatry* **60**, 14–22.
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W. & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **87**, 256–259.
- Patton, J. H., Stanford, M. S. & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology* **51**, 768–774.
- Raine, A., Meloy, J. R., Bihlre, S., Stoddard, J., Lacasse, L. & Buchsbaum, M. S. (1998). Reduced prefrontal and increased sub-cortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. *Behavioral Sciences and the Law* **16**, 319–332.
- Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex* **10**, 284–294.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition* **55**, 11–29.
- Rolls, E. T., Hornak, J., Wade, D. & McGrath, J. (1994). Emotion-related learning in patients with social and emotional changes

- associated with frontal lobe damage. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **57**, 1518–1524.
- Sarazin, M., Pillon, B., Giannakopoulos, P., Rancurel, G., Samson, Y. & Dubois, B.** (1998). Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Neurology* **51**, 142–148.
- Stuss, D. T., Floden, D., Alexander, M. P., Levine, B. & Katz, D.** (2001). Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia* **39**, 771–786.
- Swann, A. C., Dougherty, D. M., Pazzaglia, P. J., Pham M, Steinberg, J. L. & Moeller, F. G.** (2005). Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* **162**, 1680–1687.
- Van Heeringen, C. & Marusic, A.** (2003). Understanding the suicidal brain. *British Journal of Psychiatry* **183**, 282–284.
- Wheeler, M. A., Stuss, D. T. & Tulving, E.** (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autoegetic consciousness. *Psychological Bulletin* **121**, 331–354.

C. UNE SOUS-DIMENSIONS DE LETHALITE : L'IMPLEMENTATION DU PATIENT

Comme nous l'avons détaillé plus haut, même si l'élaboration d'une classification des conduites suicidaires doit rester un objectif à atteindre, tous les auteurs s'accordent à dire qu'il convient au préalable d'en proposer une nomenclature (O'Carroll et al., 1996). Elle représenterait un outil indispensable pour l'avancée de la recherche en suicidologie du fait de l'hétérogénéité toute particulière du phénotype « conduites suicidaires ». Or ce sont bien les notions controversées de léthalité et d'intentionnalité qui ont contribué à rendre la définition de l'entité « conduite suicidaire » aussi complexe.

Dans le but de contribuer au démantèlement de ce phénotype, nous avons porté notre attention sur un instrument de mesure de la léthalité suicidaire, la Risk Rescue Rating Scale (RRRS). (voir 2.b). Les instruments de mesures de l'intentionnalité ont, pour leur part, fait l'objet de nombreuses analyses factorielles ; la Suicide Intent Scale, par exemple, a été étudiée à plusieurs reprises depuis sa création par Beck et coll., avec des résultats tout à fait pertinents (définitions de sous dimension d'intentionnalité, corrélations avec des dimensions d'impulsivité ou de désespoir par exemple) (A. T. Beck et al., 1976; Diaz et al., 2003; Mieczkowski et al., 1993; Spirito, Sterling, Donaldson, & Arrigan, 1996; Wetzel, 1977). Cependant, la léthalité n'a fait l'objet, à ce jour, que de très peu d'études. D'une part, les échelles de mesure de cette dimension sont très peu nombreuses (Farberow & Shneidman, 1961; Shneidman, 1969; Smith et al., 1984) et la majorité des études se sont contentées de proposer un score de léthalité oscillant de 3 à 10 modalités de gravité selon les travaux (A. T. Beck et al., 1975; Mann et al., 1999), cotation fortement dépendante de la définition retenue de la léthalité d'une part, et de la subjectivité du cotateur d'autre part. De plus, nous n'avons retrouvé aucune étude dans la littérature, proposant une analyse factorielle de ces quelques instruments. La RRRS est la seule échelle de léthalité dont les qualités métrologiques ont été

publiées et qui tient compte à la fois des « risques encourus » et des « conditions de sauvetage ».

Notre travail se propose d'explorer l'analyse factorielle de la RRRS à partir de données provenant de 487 patients aux antécédents de tentatives de suicide, recrutés indépendamment du diagnostic psychiatrique principal et de discuter, au regard de la littérature, la validité de ces facteurs dans leur contribution à la définition de la léthalité, ainsi que les liens possibles entre léthalité et intentionnalité suicidaire.

LETHALITE D'UNE TENTATIVE DE SUICIDE : IMPORTANCE DE L'IMPLEMENTATION DU PATIENT

Soumis au Canadian Journal of Psychiatry

Frédéric Slama, MD^{1,2,3}, Philippe Courtet, MD, PhD^{4,5}, Hélène Misson, MD^{1,2,3}, Fabrice Jollant, MD^{4,5}, Liova Yon^{1,2,3}, Flavie Mathieu, PhD¹, Sébastien Guillaume MD^{4,5}, Isabelle Jausent, PhD⁴, Marion Leboyer, MD, PhD^{1,2,3}, Frank Bellivier, MD, PhD^{1,2,3}

¹ INSERM, U 841; IMRB, Département de Génétique. Equipe de Psychiatrie Génétique, Créteil, France

² Université Paris 12, Faculté de Médecine, IFR10, Créteil, France

³ Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Groupe Henri Mondor-Albert Chenevier, Département hospitalo-universitaire de psychiatrie, Créteil, France

⁴ INSERM E 0361, Montpellier, France

⁵ Département de Psychologie Médicale et de Psychiatrie, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France

Adresse de correspondance:

Frédéric Slama, M.D.

Service de Psychiatrie

Hôpital Albert Chenevier

40, rue de Mesly

94000 CRETEIL, France

Tel: 331 49 81 30 51

Fax: 331 49 81 43 10

E-mail: slama.frederic@wanadoo.fr

Résumé

Objectifs. L'évaluation de la léthalité demeure tout à fait primordiale tant pour l'identification des patients à risque de suicide que pour les chercheurs qui demandent à disposer d'instruments d'évaluation performants. L'échelle de *Risque Sauvetage* (Risk Rescue Rating Scale, RRRS) est un instrument descriptif et quantitatif d'évaluation des TS qui possède de bonnes qualités métrologiques et qui explore les « *risques encourus* » (conséquences médicales et moyen utilisé) mais aussi, et contrairement à la plupart des autres instruments valides, la « *possibilité de secours* » (accessibilité à être sauvé, probabilité de découverte). Ce travail se propose d'explorer l'analyse factorielle de la RRRS et de discuter, au regard de la littérature, la validité de ses facteurs dans leur contribution à la définition de la léthalité, ainsi que les liens possibles entre léthalité et intentionnalité suicidaire. **Méthode.** La structure factorielle de la RRRS a été étudiée au moyen d'une Analyse en Composante Principale (ACP) au sein d'une population de 487 patients ayant des antécédents de TS. **Résultats.** Nos résultats suggèrent l'existence d'une solution à 3 facteurs, expliquant 65% de la variance : facteur 1 (« *impact médical* »), facteur 2 (« *implémentation du patient* » : moyen utilisé, choix du lieu, personne déclenchant les secours) et facteur 3 (« *conditions de sauvetage* »). **Conclusions.** Ce travail identifie l'existence d'un sous-type de léthalité (« *implémentation du patient* ») qui, en plus d'être potentiellement prévenu, pourrait avoir des liens avec l'intentionnalité. De plus, ce résultat contribue à l'amélioration du démembrement de l'hétérogénéité des conduites suicidaires.

Mots clés. Tentative de suicide. Léthalité. Analyse factorielle.

Implications cliniques

- Outil de recherche et d'évaluation de la léthalité d'une conduite suicidaire, valide et en langue française.
- Aide pour le clinicien dans son travail de prévention auprès de patients suicidaires
- Contribution au démembrement de l'hétérogénéité des conduites suicidaires.

Limites

- Absence de test – retests
- Evaluation rétrospective ne permettant pas d'exclure un biais de remémoration
- L'influence d'un biais de censure reste incertaine

Introduction

Le concept de léthalité d'une tentative de suicide (TS) demeure une notion controversée même si plusieurs définitions ont pu être proposées. Dans certaines études, la léthalité renvoie à la prédisposition à se tuer et a longtemps été confondue avec l'intentionnalité suicidaire lors de processus mettant la vie en péril^{1,2}. Elle a de ce fait longtemps été prise pour synonyme de « risque suicidaire » sans pourtant tenir compte des éléments pouvant intervenir dans le laps de temps compris entre l'initiation du geste suicidaire et la mort éventuelle (circonstances atténuantes ou pouvant s'interposer, variation de l'intentionnalité, réversibilité). Plus communément, la léthalité renvoie à la dangerosité inhérente à l'acte suicidaire, en d'autres termes à la faculté de conduire à la mort associée au moyen utilisé pour la TS³. Elle est de ce fait corrélée au degré de lésion somatique ou biologique auto-infligée pouvant mettre la vie en danger. Certaines études ont opérationnalisé sa définition en parlant de léthalité élevée, modérée ou basse en fonction des moyens utilisés (arme à feu, armes blanches, défenestration, ingestion médicamenteuse...) ⁴ ou en caractérisant le degré de lésion somatique résultant de la TS, pouvant aller de négligeable à mortel^{5, 6}. Cependant, d'autres paramètres comme la divulgation de l'intention suicidaire (« signal suicidaire »), la divulgation au décours immédiat de la TS, tout comme le niveau de probabilité d'être découvert par un sauveteur, ont forcément un impact sur l'issue de la TS (fatale ou pas). L'évaluation de la léthalité est donc d'un enjeu capital, tant pour le clinicien qui va mettre une stratégie thérapeutique en route (nécessité ou pas d'une hospitalisation, prévention secondaire) que pour le chercheur dans sa tâche d'identification de sous-groupes homogènes de suicidants. Plusieurs échelles et instruments de cotation de la léthalité ont été publiés à ce jour. Cependant, des données publiées faisant état de propriétés psychométriques n'existent que pour l'échelle de *Risque- Sauvetage* (Risk Rescue Rating Scale, RRRS)⁷, la Self-Inflicted Injury Severity Form (SIISF)⁸ et la Lethality of Suicide Attempt Rating Scale (LSARS)^{9, 10}. Alors que ces deux dernières ne s'intéressent qu'aux moyens mis en œuvre lors de la TS ainsi qu'aux éventuelles conséquences lésionnelles, la RRRS, quant à elle, permet une évaluation plus étendue. En effet, Weissman et Worden ont élaboré la RRRS, instrument semi structuré à 10 items cotés par le clinicien qui explore aussi bien les « *risques encourus* » (items 1 à 5) que les « *possibilité de secours* » (items 6 à 10) en rapport avec une TS. Le facteur « *risques encourus* » renvoie à la méthode mise en œuvre et aux répercussions lésionnelles observées alors que le facteur « *possibilité de secours* » fait référence aux circonstances observables et aux ressources disponibles au moment de l'acte suicidaire. Cet instrument possède de bonnes propriétés métrologiques (fidélité inter-juge et validité d'apparence). Selon leurs auteurs, ces deux facteurs pris ensembles

permettent de donner une probabilité du degré d'irréversibilité d'une TS à savoir de son caractère « sérieux » voire fatal.

Dans cette étude, nous proposons 1- d'explorer la structure factorielle de la traduction française de la RRRS ainsi que la cohérence interne de l'échelle et de ses facteurs, 2- de commenter, au regard de la littérature, la pertinence de ces facteurs pour ce qui est de leur contribution à la définition de la léthalité, ainsi que des rapports possibles entre léthalité et intentionnalité suicidaire.

Méthode

Population

Nous avons recruté 487 patients ayant des antécédents de TS au sein de deux services hospitalo-universitaires de psychiatrie (Montpellier et Créteil) entre 2001 and 2005. Seuls les sujet âgés de 18 à 75 ans ont été inclus. Cent vingt patients ont été inclus à Créteil et 367 à Montpellier (158 hommes [32.4%] et 329 femmes [67.6%]), avec un âge moyen de 39.9 ± 13.3 années. Les caractéristiques générales de notre population sont résumées dans le **tableau 1**. Tous les sujets ont donné leur consentement oral et écrit avant de participer à ce protocole de recherche lui-même approuvé par notre Comité de Protection des Personnes.

Procédures

N'ont été inclus dans cette études que les patients remplissant les critères de TS violente (pendaison, noyade, défenestration, armes à feu et armes blanches), de TS sévère (ayant nécessité une hospitalisation en soins intensifs) ou encore les patients ayant des antécédents d'au moins deux TS (ces différents groupes ne s'excluant pas les uns les autres). Le critère retenu pour la TS était la présence d'un acte autodestructeur avec l'intention de se donner la mort suffisamment grave pour nécessiter une hospitalisation. Les patients aux tentatives ébauchées ou avortées, les TS sans intentionnalité suicidaire, les automutilations dans le but d'apaiser une anxiété et les signaux d'appel lors d'une crise psycho-sociale n'ont pas été inclus. Tous les patients ont été inclus après rémission clinique totale juste avant leur sortie de l'hôpital. Dans le cas d'antécédents personnels de plus d'une TS (aussi bien violente que sévère), il était demandé aux patients de considérer la TS qu'ils pensaient être la plus sévère.

Tous les patients ont été interviewés par un psychiatre expérimenté utilisant la Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS)^{11, 12} ou la Mini-International Neuro-Psychiatric Interview (MINI)¹³ afin de recueillir les données démographiques et les diagnostics psychiatriques sur la vie entière selon les critères du DSM-IV¹⁴.

Une traduction française de la RRRS a aussi été administrée à tous les patients (**Tableau 2**). Au préalable, une *back translation* de cette échelle du français à l'anglais par une personne ne connaissant pas la version originale de cette échelle a montré que la version française respectait bien le sens de la version originale. La RRRS comprend 5 questions pour les “risques encourus” : moyens utilisés, troubles de la conscience, lésions/toxicité, réversibilité et traitement requis; ainsi que 5 questions sur la « possibilité de secours » : lieu, personne déclenchant les secours, probabilité de découverte; accessibilité à être sauvé et délai de découverte. Chaque item est alors coté de 1 à 3 pour aboutir au final à des scores de “risques encourus” et de “possibilité de secours” compris entre 5 et 15 points. Un score global de “risque – sauvetage” est alors calculé en divisant le score “risques encourus” par la somme des deux sous-scores (x100).

Analyses statistiques

La structure factorielle de la RRRS a été explorée en effectuant une Analyse en Composante principale (ACP) sur les 10 items de la RRRS. Le nombre de facteurs retenus a été déterminé en utilisant le critère de Kaiser (valeur propre supérieure à 1) et le critère du test de Catell (point d'inflexion de la courbe des valeurs propres en fonction des facteurs). Un coefficient de saturation supérieur à 0.5 à été choisi pour attribuer les items à un facteur. Nous avons appliqué une rotation orthogonale des axes sur la solution factorielle (rotation varimax). Les valeurs des sous-scores de l'échelle (composantes) ont été exprimés sous forme centrée réduite afin de tenir compte du poids de chaque item composant le facteur (qui n'apparaît pas lorsque leur valeur est simplement exprimée comme la somme des scores des items qu'il regroupe). . Afin de s'assurer qu'il n'existe pas d'effets liés au centre de recrutement, l'ACP a été conduite séparément dans les deux échantillons. Les structures factorielles étant similaires dans les deux échantillons, l'ACP a ensuite été réalisée dans l'échantillon total. L'ensemble des analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS (SAS Institute).

Nous avons mesuré ensuite la cohérence interne de l'échelle en utilisant le coefficient alpha de Cronbach ¹⁵. Ce coefficient est compris entre 0 et 1. Classiquement, une valeur supérieur à 0.7 montre une bonne cohérence interne.

Résultats

Analyse factorielle à partir des échantillons de Créteil et de Montpellier

Une solution à 3 facteurs, très similaire, à été retenue par l'ACP, expliquant 65% de la variance dans chacun des deux échantillons. Pour chacun des échantillons, après rotation, chacun des 10 items est attribuable à un seul

facteur (**Tableau 3**). Tous les items sont attribuables aux mêmes facteurs, à l'exception de l'item 1 (« *moyens utilisés* »), attribué au facteur 3 dans l'échantillon de Créteil et au facteur 2 dans l'échantillon de Montpellier.

Analyse factorielle à partir de l'échantillon total

Une solution à 3 facteurs a été retenue, expliquant 65% de la variance totale. Le premier facteur explique 32% de la variance, le second 18% et le troisième 14% (**Tableau 4**). Après rotation, tous les items ont été attribués à un seul facteur (**Tableau 5**). Le premier facteur reflète l'«*impact médical*» de la TS. Il est constitué des items «*troubles de la conscience*» (item n°2), «*lésions/toxicité*» (item n°3), «*réversibilité*» (item n°4) et «*traitement requis*» (item n°5). Le second facteur fait référence à l'«*implémentation du patient*» et est constitué des items «*Moyens utilisés*» (item n°1), «*lieu*» (item n°6) et «*personne déclenchant les secours*» (item n°7). Le troisième facteur renvoie aux «*conditions de sauvetage*» et comprend «*probabilité de découverte*» (item n°8), «*accessibilité à être sauvé*» (item n°9) et «*délai de découverte*» (item n°10). Le facteur le plus important (en termes de variance expliquée) est le facteur «*impact médical*» qui compte pour 33% de la variance.

Cohérence interne

La cohérence interne de cette échelle est bonne, le coefficient α de Cronbach pour la RRRS étant égal à 0.65. Le coefficient α de Cronbach est égal à 0.93 pour le facteur «*impact médical*», 0.48 pour le facteur «*implémentation du patient*» et 0.70 pour le facteur «*conditions de sauvetage*».

Discussion

Notre étude, portant sur deux échantillons indépendants, montre que la RRRS a une structure stable, à trois facteurs. Malgré des différences importantes en terme de caractéristiques cliniques et de sex-ratio entre les patients recrutés à Montpellier et à Créteil, une structure similaire a été identifiée dans les deux échantillons, montrant une certaine stabilité de cette structure factorielle.

Cette structure explique 65% de la variance et est très proche de la structure théorique proposée par les auteurs de la RRRS (dont les 5 premiers items évaluent les «*risques encourus*» et les 5 derniers la «*possibilité de secours*»). Notre facteur 1 (que nous appelons «*impact médical*») renvoie à la section «*risques encourus*» de la RRRS alors que notre facteurs 3 (dénommé «*conditions de sauvetage*») renvoie à la section «*possibilité de secours*» de la RRRS. De manière tout à fait intéressante, les items 1, 6 et 7 de la RRRS qui forment notre facteur 2 («*implémentation du patient*») présentaient dans l'article princeps de Weisman et Worden, des coefficients de corrélation très faibles (respectivement -0.43, 0.35 et 0.43) ne permettant donc pas de les classer avec précision et suggérant déjà la possibilité d'une structure non pas à deux, mais à trois facteurs. De plus, le

coefficient de corrélation de l'item 1 pour le sous-score "rescue" (-0,43) était bien plus élevé que celui observé pour le sous-score "risk" (0,08) dans l'étude de Weisman et Worden, ce qui infirme le fait que l'item 1 appartienne au sous-score « risk » comme les auteurs l'avaient supposé dans la construction de l'échelle. Ceci conforte en tout cas le fait que l'item 1 soit absent de notre facteur 1. Le classement de cet item dans le facteur 2 à Montpellier et dans le facteur 3 à Créteil peut s'expliquer soit par un manque de puissance dans l'échantillon de Créteil (N=120 versus N=367 dans l'échantillon de Montpellier), soit par le fait que les TS sont plus sévères et plus graves à Créteil qu'à Montpellier. En effet, l'item « *moyens utilisés* » était inversement corrélé au facteur « *implémentation du patient* » dans l'échantillon de Montpellier et positivement corrélé au facteur « *conditions de sauvetage* » dans l'échantillon de Créteil.

Il est intéressant de noter que tous les items appartenant au facteur « *implémentation du patient* » sont en rapport avec la conception que peut avoir le patient du degré de léthalité de son geste suicidaire avant le passage à l'acte suicidaire. Ce facteur apparaît également comme dépendant de la volonté du patient avant son geste suicidaire: choix actif des « *moyens utilisés* » (item 1) (ingestion, scarification, arme blanche, noyade, pendaison, défenestration, arme à feu), choix du « *lieu* » (item 6) (familier ou isolé) et « *choix* » de la « *personne déclenchant les secours* » (item 7) (TS au domicile familial, aux toilettes du lieu de travail, au sein d'un service d'hôpital ou encore communication du geste suicidaire par téléphone à une ambulance, à la police, à son médecin traitant). Quant aux items 8 (« *probabilité de découverte* ») et 9 (« *accessibilité à être sauvé* ») appartenant tous deux à notre facteur 3, on conçoit bien qu'ils puissent faire intervenir des paramètres plus aléatoires non maîtrisables par le patient pendant ou au décours de sa TS (altération de la conscience ne permettant pas la mise en œuvre du scénario voulu, contretemps de la personne ressource, lettre d'appel à l'aide non trouvée par un tiers...). Ces résultats montrent bien l'importance de considérer la léthalité comme la résultante de plusieurs paramètres, certains antérieurs à l'acte suicidaire (« *implémentation du patient* »), d'autres postérieurs (« *impact médical* » et « *conditions de sauvetage* »). Nos résultats ont par ailleurs un intérêt particulier pour ce qui est de la prévention du geste suicidaire du fait que l'évaluation en pratique clinique du facteur « *implémentation du patient* » paraît pouvoir découler de certaines questions comme : *Avez-vous déjà pensé au moyen que vous emploieriez pour vous tuer ? Lequel ? Avez-vous déjà pensé à un lieu spécifique pour parvenir à vos fins ? Lequel ? Au moment de votre passage à l'acte, pensez-vous qu'une personne serait à même de déclencher les secours, que vous le vouliez ou non ? Laquelle ?* Les réponses à ces questions, pour peu qu'on puisse les obtenir, apporteraient certainement leur contribution à la prédiction de la léthalité d'une éventuelle TS et pourraient aider le clinicien dans l'élaboration de sa stratégie thérapeutique (décision d'hospitaliser ou pas).

L'étude des liens entre intentionnalité suicidaire et léthalité a conduit à l'émergence de conclusions hétérogènes voire contradictoires, certaines études suggérant l'existence d'une corrélation positive¹⁶⁻¹⁸ alors que d'autres ont conclu à l'absence de corrélation^{5, 6, 18}. Ces divergences peuvent en partie s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas de consensus dans la littérature scientifique autour de la définition de la léthalité d'une tentative de suicide. Cependant, Beck et coll., grâce à l'identification d'une variable intermédiaire appelée "*préconception du suicidant sur la léthalité de son acte*", ont pu montrer une forte corrélation positive entre léthalité et intentionnalité, en d'autres termes à chaque fois que le suicidant maîtrise suffisamment les modalités de son geste suicidaire à venir, lui permettant ainsi d'avoir une idée précise quant à l'issue de ce geste (fatale ou pas)⁵. Beck *et coll.* ont étudié une population de 227 patients admis à l'hôpital au décours d'une TS ; l'intentionnalité suicidaire était mesurée grâce à la Suicidal Intent Scale¹⁹ et la léthalité sur une échelle graduée de 0 à 10. Un index mesurant la précision de cette "*préconception du sujet sur la léthalité de son acte*" a été obtenu en comparant les impressions du patient quant au potentiel léthal de son geste pendant ou juste après sa TS, avec la léthalité réellement mesurée. Les patients ont alors été répartis entre ceux qui ont agi en restant en-deçà de ce qu'ils pensaient être fatal, ceux qui demeuraient d'avis incertain au regard de la léthalité constatée in fine, et ceux, enfin, qui ont égalé ou qui sont allés au-delà de ce qu'ils pensaient être fatal. Les auteurs conclurent que lorsqu'un patient présente une préconception précise de la léthalité de son geste suicidaire, le degré de dangerosité pour sa vie est alors proportionnel à son intentionnalité suicidaire. Plus récemment, Brown et coll. répliquèrent cette observation au sein d'une population de 180 patients admis suite à une tentative de suicide²⁰. En dépit du fait qu'ils observèrent une légère association entre degré d'intentionnalité et degré de léthalité, c'est bien l'item 11 de la Suicide Intent Scale²¹ évaluant la préconception de la léthalité qui modérait la relation entre intentionnalité et léthalité ; plus spécifiquement, l'association entre forte intentionnalité et forte léthalité ne s'observait que chez ceux ayant « égalé ou dépassé ce qu'ils pensaient être a priori fatal ». Ce résultat restait significatif même après avoir contrôlé pour d'autres variables connues comme étant des facteurs de risque pour le suicide comme le degré de désespoir, les antécédents de tentatives de suicide multiples ou encore le degré de dépression. Les auteurs soulignèrent alors toute l'importance de la variable « pertinence de la préconception du caractère fatal de leur geste ». Ces arguments, couplés à nos résultats renforcent donc l'idée de l'importance de la prise en compte du facteur "*implémentation du patient*" lors de l'évaluation d'un patient suicidaire, du fait qu'il pourrait probablement être corrélé à l'intentionnalité suicidaire. Par «*implémentation du patient*» nous proposons d'étendre ces précédentes observations à tout ce qui a pu être mis en œuvre par le patient, de son propre chef et avant le geste suicidaire, pouvant contribuer à la léthalité a posteriori de ce même geste. C'est pourquoi, il nous

apparaît que le facteur “*implémentation du patient*” devrait être pris en compte pour l’élaboration d’une définition actualisée et plus consensuelle de la léthalité d’une TS.

De manière concordante avec la distribution théorique proposée par Weismann et Worden, le facteur “*impact médical*” apparaît être totalement en rapport avec les conséquences somatiques observables au décours d’une TS: troubles de la conscience (confusion, coma), lésions/toxicité du geste, réversibilité (rétablissement ou séquelles) et traitement requis (traitement symptomatique ou soins intensifs); le facteur “*conditions de sauvetage*” quant à lui renvoie à la probabilité de découverte et au délai de découverte. Le fait que cette solution à 3 facteurs ait été identifiée au sein de 2 échantillons indépendants et différents sur le plan clinique renforce la validité d’un tel modèle. Enfin, il convient de noter que le facteur “*impact médical*” demeure le facteur le plus fortement associé (en terme de variance expliquée) à l’estimation de la léthalité.

Le coefficient α de Cronbach pour l’échelle est égal à 0.65 et peut être considéré comme montrant une bonne cohérence interne, l’échelle RRRS comprenant peu d’items.

Conclusions

Nos résultats sont en accord avec la construction théorique initiale des auteurs de la RRRS et demeurent stables sur deux échantillons indépendants de patients. Ils permettent de considérer 3 sous-scores de léthalité suicidaire qui devraient permettre d’affiner la définition très controversée de la léthalité d’une TS. Par ailleurs, l’identification du facteur “*implémentation du patient*” paraît être d’un grand intérêt puisqu’il pourrait être accessible à la prévention par le biais de simples questions posées au patient suicidaire. Enfin, le lien probable de ce facteur avec la dimension d’intentionnalité suicidaire, s’il était toutefois confirmé par des travaux futurs, permettrait d’aider le chercheur dans son travail de démembrement de l’hétérogénéité des conduites suicidaires.

Financements.

Cette recherche a été supportée par une bourse de l’Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), de la MGEN et du Centre Hospitalier universitaire de Montpellier (PHRC UF 7653). Frédéric Slama a reçu une bourse de l’Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et de l’Institut Lilly.

Remerciements.

Nous remercions Emmanuelle Abadie et Marie-José Pereira Gomes pour leur assistance technique.

Risques encourus	Possibilité de secours
<p>1. <u>Moyens utilisés</u></p> <p>1- ingestion, intoxication médicamenteuse, coupure, coup de couteau</p> <p>2- asphyxie, pendaison, strangulation, noyade</p> <p>3- défenestration, balle</p> <p>2. <u>Troubles de la conscience</u></p> <p>1- aucun</p> <p>2- confusion, semi-coma (obnubilité, agité, confus, désorienté)</p> <p>3- coma</p> <p>3. <u>Lésions/toxicité</u></p> <p>1- légère (surdosage médicamenteux mineur, phlébotomie sans perte de sang importante ou de réparation chirurgicale)</p> <p>2- modérée (phlébotomie nécessitant suture, intoxication nécessitant lavage)</p> <p>3- sévère (atteinte des organes vitaux, intubation, réanimation)</p> <p>4. <u>Réversibilité</u></p> <p>1- bonne (récupération en moins de 24 heures)</p> <p>2- moyenne (rétablissement en moins de 6 jours)</p> <p>3- mauvaise (atteinte persistante, hospitalisation de plus de 6 jours)</p> <p>5. <u>Traitement requis</u></p> <p>1- intervention simple, traitement symptomatique</p> <p>2- hospitalisation et traitement de routine (diurèse, surveillance)</p> <p>3- soins intensifs, traitement spécial</p>	<p>6. <u>Lieu</u></p> <p>3- familial (TS ayant lieu dans un endroit où le sujet a l'habitude de se retrouver et où il peut être reconnu : chez lui, au travail, chez des amis...)</p> <p>2- non familial, mais non reculé (lieu où le sujet ne peut être reconnu mais où il peut être vu : voie publique, café, pont)</p> <p>1- lieu isolé (forêt, endroit désert, lieu reculé...)</p> <p>7. <u>Personne déclenchant les secours</u></p> <p>3- personne proche (connue du sujet avec laquelle le sujet est en relation)</p> <p>2- professionnel (médecin, policier, ambulancier)</p> <p>1- passant</p> <p>8. <u>Probabilité de découverte</u></p> <p>3- élevée, presque certaine (une personne est présente à proximité au moment du geste)</p> <p>2- découverte incertaine (personne n'est présent à proximité au moment du geste, le sujet vit seul)</p> <p>1- faible, découverte accidentelle</p> <p>9. <u>Accessibilité à être sauvé</u></p> <p>3- le sujet a demandé de l'aide</p> <p>2- le sujet a laissé des indices</p> <p>1- le sujet n'a pas laissé d'indices et n'a pas demandé d'aide</p> <p>10. <u>Délai de découverte</u></p> <p>3- immédiat, moins d'une heure</p> <p>2- moins de 4 heures</p> <p>1- plus de 4 heures</p>

Tableau 1 : Echelle « Risque- Sauvetage » (Risk Rescue Rating Scale, RRRS),⁷

	Montpellier (N=367)	Créteil (N=120)	P	Echantillon total (N=487)
Age (années±DS)	39.4±13.4	41.4±12.8	0.17	39.9±13.3
Sexe (homme/femme) (N/%)	107(29.1%)/ 260(70.9%)	51(42.5%)/ 69(57.5%)	0.007	158 (32.4%)/ 329 (67.6%)
Age à la 1^{ère} TS (années±DS)	31.6±14.4	30.6±14.9	0.56	31.3±14.5
Antécédent de TS violente (N/%)	86(23.4%)	45(37.5%)	0.003	131 (26.9%)
Antécédent de TS grave (N/%)	91(24.8%)	54(45%)	<0.001	145 (29.8%)
Antécédent de TS répétées (N/%)	229(62.4%)	99(82.5%)	<0.001	328 (67.3%)
Diagnostic DSM-IV (N/%) :				
- Schizophrénie	4(1%)	8(6.7%)	<0.001	12 (2.5%)
- Trouble bipolaire	86(23.4%)	20(16.7%)	0.12	106 (21.8%)
- TDM	314(85.6%)	68(56.7%)	<0.001	382 (78.4%)
- Dépendance à l'alcool	42(11.4%)	27(22.5%)	0.003	69 (14.2%)
- Abus d'alcool	46(12.5%)	46(38.3%)	<0.001	92 (18.9%)
- Dépendance au cannabis	7(1.9%)	9(7.5%)	0.006	16 (3.3%)
- Abus de cannabis	7(1.9%)	22(18.3%)	<0.001	29 (5.9%)
- Trouble panique	23(6.3%)	20(16.7%)	<0.001	43 (8.8%)
- Phobie sociale	64(17.4%)	33(27.5%)	0.02	97 (19.9%)
- TOC	23(6.3%)	8(6.7%)	0.83	31 (6.4%)
- TAG	157(42.8%)	16(13.3%)	<0.001	173 (35.5%)

(TDM : Trouble dépressif majeur, unique ou récurrent ; TOC : Trouble obsessionnel compulsif ; TAG : Trouble anxiété généralisée)

Tableau 2 : Caractéristiques générales dans chacun des groupes et dans la population totale (N=487)

items RRRS	MONTPELLIER			CRETEIL		
	Facteur1	Facteur2	Facteur3	Facteur1	Facteur2	Facteur3
Item 1 <i>Moyens utilisés</i>	0,26	-0,61	0,31	0,31	-0,42	0,62
Item 2 <i>Troubles de la conscience</i>	0,68	0,11	-0,33	0,64	0,02	-0,47
Item 3 <i>Lésions / Toxicité</i>	0,90	-0,06	-0,11	0,91	0,04	-0,14
Item 4 <i>Réversibilité</i>	0,84	-0,13	-0,03	0,85	-0,1	0,08
Item 5 <i>traitement requis</i>	0,90	-0,04	-0,06	0,92	-0,01	-0,08
Item 6 <i>Lieu</i>	0,05	0,83	0,07	0,15	0,83	0,01
Item 7 <i>Personne déclenchant les secours</i>	0,02	0,82	0,15	-0,08	0,78	-0,05
Item 8 <i>Probabilité de découverte</i>	-0,18	0,32	0,57	-0,07	0,36	0,47
Item 9 <i>Accessibilité à être sauvé</i>	-0,10	0,07	0,69	-0,27	0,32	0,34
Item 10 <i>Délai de découverte</i>	-0,09	-0,22	0,80	-0,21	-0,05	0,85

les saturations des items supérieurs à 0,5 sur les composantes sont surlignés

Tableau 3 : Structure factorielle de la RRRS dans les échantillons de Montpellier et de Créteil (respectivement N=367 et N=120)

Facteur	Valeur propre	Proportion de variance expliquée	Proportion cumulée de variance expliquée
1	3,26	0,32	0,33
2	1,83	0,18	0,51
3	1,41	0,14	0,65
4	0,86	0,09	0,74
5	0,81	0,08	0,82
6	0,52	0,05	0,87
7	0,42	0,04	0,91
8	0,4	0,04	0,95
9	0,31	0,03	0,98
10	0,17	0,02	1

Tableau 4 : Valeur propres et variance expliquée sur l'échantillon total (N=487)

items RRRS	Facteur 1 "impact médical"	Facteur 2 "implementation du patient"	Facteur 3 "conditions de sauvetage"
Item 1 <i>Moyens utilisés</i>	0,31	- 0,60	0,34
Item 2 <i>Troubles de la conscience</i>	0,67	0,11	-0,38
Item 3 <i>Lésions/ toxicité</i>	0,90	-0,05	-0,14
Item 4 <i>Réversibilité</i>	0,84	-0,12	-0,03
Item 5 <i>Traitement requis</i>	0,91	-0,05	-0,10
Item 6 <i>Lieu</i>	0,08	0,83	0,12
Item7 <i>Personne déclenchant les secours</i>	-0,02	0,81	0,15
Item 8 <i>Probabilité de découverte</i>	-0,12	0,28	0,57
Item 9 <i>Accessibilité à être sauvé</i>	-0,15	0,13	0,62
Item 10 <i>Délai de découverte</i>	-0,11	-0,24	0,81

les saturations des items supérieurs à 0,5 sur les composantes sont surlignés

Tableau 5 : Structure factorielle de la RRRS sur l'échantillon total (N=487)

Références

1. Bascue LO, Inman DJ, Kahn WJ. Recognition of suicidal lethality factors by psychiatric nursing assistants. *Psychol Rep.* 1982;51:197-8.
2. Holmes CB, Wurtz PJ. Counselor's recognition of factors in lethality of suicide. *Psychol Rep.* 1981;49:183-6.
3. McIntosh J. Methods of suicide. In: Maris R, Berman A, Maltzburger J, Yufit R, directeurs de rédaction. *Assessment and prediction of suicide.* New York: Guilford Press; 1992.381-397.
4. Spicer RS, Miller TR. Suicide acts in 8 states: incidence and case fatality rates by demographics and method. *Am J Public Health.* 2000;90:1885-91.
5. Beck AT, Beck R, Kovacs M. Classification of suicidal behaviors: I. Quantifying intent and medical lethality. *Am J Psychiatry.* 1975;132:285-7.
6. Plutchik R, van Praag HM, Picard S et coll. Is there a relation between the seriousness of suicidal intent and the lethality of the suicide attempt? *Psychiatry Res.* 1989;27:71-9.
7. Weisman AD, Worden JW. Risk-rescue rating in suicide assessment. *Arch Gen Psychiatry.* 1972;26:553-60.
8. Potter LB, Kresnow M, Powell KE et coll. Identification of nearly fatal suicide attempts: Self-Inflicted Injury Severity Form. *Suicide Life Threat Behav.* 1998;28:174-86.
9. Berman AL, Shepherd G, Silverman MM. The LSARS-II: Lethality of Suicide Attempt Rating Scale-Updated. *Suicide Life Threat Behav.* 2003;33:261-76.
10. Smith K, Conroy RW, Ehler BD. Lethality of suicide attempt rating scale. *Suicide Life Threat Behav.* 1984;14:215-42.
11. Nurnberger JI, Jr., Blehar MC, Kaufmann CA et coll. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:849-59; discussion 863-4.
12. Preisig M, Fenton BT, Matthey ML et coll. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of the French version. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249:174-9.
13. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH et coll. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
14. APA. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition.* Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
15. Cronbach LJ, Warrington WG. Time-limit tests: estimating their reliability and degree of speeding. *Psychometrika.* 1951;16:167-88.
16. Haw C, Hawton K, Houston K et coll. Correlates of relative lethality and suicidal intent among deliberate self-harm patients. *Suicide Life Threat Behav.* 2003;33:353-64.
17. Pallis DJ, Sainsbury P. The value of assessing intent in attempted suicide. *Psychol Med.* 1976;6:487-92.
18. Power KG, Cooke DJ, Brooks DN. Life stress, medical lethality, and suicidal intent. *Br J Psychiatry.* 1985;147:655-9.
19. Beck RW, Morris JB, Beck AT. Cross-validation of the Suicidal Intent Scale. *Psychol Rep.* 1974;34:445-6.
20. Brown GK, Henriques GR, Sosdjan D et coll. Suicide intent and accurate expectations of lethality: predictors of medical lethality of suicide attempts. *J Consult Clin Psychol.* 2004;72:1170-4.
21. Beck A, Schuyler D, Herman I. Development of suicidal intent scales. In: Beck A, Resnik H, Lettieri D, directeurs de publication. *The prediction of suicide:* Charles Press; 1974.

IV. CONTRIBUTION A LA VALIDATION NOSOLOGIQUE DES CONDUITES SUICIDAIRES : APPORT DE NOUVEAUX CORRELATS

A. EPIDEMIOLOGIE GENETIQUE : EXEMPLE DU TROUBLE BIPOLAIRE

1. Introduction

La littérature dans le domaine des conduites suicidaires chez les patients bipolaires est relativement abondante ; la plupart des études ont comparé des patients bipolaires avec antécédents de conduites suicidaires avec des patients bipolaires n'ayant jamais fait de tentative de suicide. Les résultats sont parfois contradictoires, ce qui peut en partie s'expliquer par la présence de nombreux biais méthodologiques : évaluation à distance ou au décours immédiat d'une tentative de suicide (influence de l'état thymique au moment de l'évaluation), variabilité de la définition retenue de la tentative de suicide, patient bipolaire sans antécédent de conduites suicidaires au jour de l'inclusion mais potentiellement suicidaire, non comptabilisation des patients bipolaires décédés par suicide.

Les études sont assez unanimes pour reconnaître que les patients bipolaires ayant des antécédents personnels et familiaux de conduites suicidaires sont plus à risque de conduites suicidaires que les patients bipolaires sans antécédents de conduites suicidaires (Brent et al., 2002; Mitterauer et al., 1988; Nordstrom, Asberg et al., 1995; Oquendo et al., 2000; Simpson & Jamison, 1999). Il en est de même pour ce qui est des comorbidités addictives : l'alcool, le cannabis et le tabac essentiellement (Lopez et al., 2001; Nierenberg et al., 2001). La présence comorbide d'une personnalité pathologique du cluster B (Leverich et al., 2003), d'une phobie sociale (Perroud et al., 2007) et, de manière plus controversée, d'un trouble panique (Frank et

al., 2002; Henry et al., 2003; MacKinnon et al., 2002) augmenterait également le risque suicidaire. L'impulsivité et l'agressivité (Oquendo et al., 2000), les antécédents de traumatismes physiques ou sexuels dans l'enfance (Leverich et al., 2003), la présence de problèmes conjugaux et de difficultés socioprofessionnelles (S. Y. Tsai, Lee, & Chen, 1999) accroîtraient le risque suicidaire. Enfin, l'intensité de l'idéation suicidaire, du sentiment de désespoir et la présence d'événements de vie stressants (Leverich et al., 2003; Mann et al., 1999; Oquendo et al., 2000) sont également retenus comme autant de facteurs de risque.

Il est intéressant de constater que ces facteurs de risques, même s'ils ont été reconnus comme tels chez les patients bipolaires, ne paraissent en rien spécifiques des troubles bipolaires ; on les retrouve classiquement comme facteurs de risque suicidaire, en général, quel que soit le diagnostic psychiatrique principal.

Cependant, certains facteurs de risque apparaissent comme étant plus spécifiques des troubles bipolaires de l'humeur car liés à certaines de ses caractéristiques propres : âge précoce d'apparition du trouble bipolaire de l'humeur, présence répétée d'états dépressifs, mixtes et de manies dysphoriques (présence fugace d'éléments thymiques dépressifs lors de la manie), virages maniaques sous antidépresseurs et, à moindre degré, existence de cycles rapides (Ahrens et al., 1995; Kupka, Luckenbaugh, Post, Leverich, & Nolen, 2003; Leverich et al., 2003; Lopez et al., 2001; Oquendo et al., 2000; Strakowski, McElroy, Keck, & West, 1996). S'il reste proche de celui mesuré en population générale pour les tentatives de suicide (un homme pour 3 femmes), le sex ratio est en revanche de 1 pour ce qui concerne le suicide (3 hommes pour une femme en population générale) (Lopez et al., 2001). La présence de caractéristiques psychotiques lors d'une décompensation thymique n'aurait pas d'incidence sur le risque suicidaire (Dilsaver, Chen, Swann, Shoaib, & Krajewski, 1994; Lopez et al., 2001). Elle aurait même, selon certains auteurs, un rôle protecteur par rapport aux conduites suicidaires (Oquendo et al., 2000). Enfin, les auteurs ont du mal à s'accorder pour déterminer

lequel, du trouble bipolaire de type I ou de type II, est plus à risque de conduites suicidaires (Lopez et al., 2001; Oquendo et al., 2000; Rihmer & Kiss, 2002; Tondo et al., 1999; Vieta et al., 1997). Certains auteurs avancent l'argument que l'épidémiologie du trouble bipolaire de type II (qui ne s'appuie le plus souvent que sur le diagnostic rétrospectif d'hypomanie) souffre inévitablement de la présence de faux négatifs et que, de ce fait, le trouble bipolaire de type II serait au moins, si ce n'est plus, à l'origine de conduites suicidaires que le trouble bipolaire de type I. Néanmoins, tout le monde s'accorde pour reconnaître au trouble bipolaire de type II, un risque de conduites suicidaires supérieur à celui observé au cours du trouble unipolaire ainsi qu'au cours de tout autre diagnostic psychiatrique (Chen & Dilsaver, 1996; Vieta et al., 1997).

Nous avons voulu apporter notre contribution dans ce domaine par la publication d'une étude incluant 307 patients bipolaires recrutés prospectivement à Créteil et à Bordeaux de novembre 1994 à octobre 2001 et présentant un diagnostic de trouble bipolaire de type I ou de type II. Notre objectif principal consistait à identifier les caractéristiques pouvant isoler, chez les patients bipolaires, un sous-groupe de patients plus volontiers à risque de conduites suicidaires. Secondairement, ayant décidé d'évaluer les antécédents de conduites suicidaires chez les apparentés de 1^{er} degré, nous nous proposons d'observer l'héritabilité des conduites suicidaires au regard de celle du trouble bipolaire lui-même en faisant l'hypothèse de leur indépendance, comme suggérée précédemment par des études d'agrégation familiales (Brent et al., 1988; Brent, Perper et al., 1994; Egeland & Sussex, 1985; Linkowski, de Maertelaer, & Mendlewicz, 1985; Mitterauer et al., 1988), d'adoption (Schulsinger et al., 1979), de jumeaux (Roy & Segal, 2001; Roy et al., 1991; Roy et al., 1995; Statham et al., 1998) ou encore de biologie moléculaire (Abbar et al., 2001; Bellivier et al., 2000; S. J. Tsai, Hong, & Wang, 1999).

2. Méthode

La « Diagnostic Interview for Genetic Studies » (Nurnberger et al., 1994) (DIGS), ainsi que la “Family Interview for Genetic Studies” (Maxwell, 1992) (FIGS) ont été administrés à 307 patients bipolaires, consécutivement recrutés sur le CHU de Créteil pour permettre de poser le diagnostic de trouble bipolaire mais aussi tous les diagnostics psychiatriques comorbides de l’axe I sur la vie entière, ainsi que les antécédents psychiatriques familiaux et certaines caractéristiques démographiques.

Cent vingt neuf patients bipolaires (42%) présentaient des antécédents personnels de tentative de suicide. Nous avons d’abord procédé à une analyse univariée comparant les patients bipolaires avec antécédents de TS versus ceux sans antécédents de TS. Dans un second temps, nous avons procédé à une analyse multivariée en retenant toutes les variables ayant présenté un seuil de significativité correspondant à un $p < 0.1$ dans le modèle univarié, puis à une seconde incluant toutes les variables significatives lors de la précédente analyse.

3. Résultats

Bipolar Patients With Suicidal Behavior: Toward the Identification of a Clinical Subgroup

Frédéric Slama, M.D.; Frank Bellivier, M.D., Ph.D.;
Chantal Henry, M.D., Ph.D.; Angela Rousseva, M.D.; Bruno Étain, M.D.;
Frédéric Rouillon, M.D.; and Marion Leboyer, M.D., Ph.D.

Background: Suicide is the most severe and frequent complication of bipolar disorder, but little is known about the clinical characteristics of bipolar patients at risk of suicide. The purpose of this study was to identify those characteristics.

Method: We studied 307 prospectively recruited DSM-IV–diagnosed bipolar I or II patients from November 1994 through October 2001. Semi-structured diagnostic interviews (the Diagnostic Interview for Genetic Studies and the Family Interview for Genetic Studies) were used to determine the diagnosis of bipolar disorder and its lifetime description, lifetime comorbid Axis I disorder diagnoses, familial history of psychiatric disorders and demographic characteristics.

Results: One hundred twenty-nine bipolar patients (42%) had made at least 1 suicide attempt in their life. Lifetime history of suicidal behavior was associated with history of suicidal behavior in first-degree relatives but not with a familial history of mood disorder. Early age at onset of mood disorder, total number of previous depressive episodes, alcohol and tobacco use, social phobia, antidepressant-induced mania, and personal history of head injury were associated with suicidal behavior. No association was observed with gender or diagnosis of bipolar I or II disorder. Social phobias, tobacco use, and personal history of head injury were no longer associated with suicidal behavior in the multivariate analysis.

Conclusion: Bipolar patients with early age at bipolar disorder onset, high number of depressive episodes, personal history of antidepressant-induced mania, comorbid alcohol abuse, and suicidal behavior constitute a clinical subgroup at risk of suicidal behavior. This information, as well as familial history of suicide behavior, should improve suicide risk assessment in bipolar patients.

(*J Clin Psychiatry* 2004;65:1035–1039)

Received Sept. 29, 2003; accepted Feb. 11, 2004. From the Departments of Psychiatry of Henri Mondor and Albert Chenevier Hospitals (Assistance Publique, Hôpitaux de Paris), and the Neurobiology and Psychiatry Unit, School of Medicine of Créteil (Drs. Slama, Bellivier, Rousseva, Étain, Rouillon, and Leboyer), Créteil, France; Adult Psychiatric Service, Charles Perrens Hospital and the Integrated Neurobiology Unit (Dr. Henry), Bordeaux, France.

This research was supported by grants from Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Ministry of Research (PHRC, AOM98152), the Foundation for Medical Research (Dr. Rousseva), and the National Institute of Health and Medical Research (INSERM).

Corresponding author and reprint requests: Frédéric Slama, M.D., Service de psychiatrie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 CRETEIL cedex, FRANCE (e-mail: slama.frederic@wanadoo.fr).

Patients with bipolar disorder are at higher risk of suicidal behavior than those suffering from other psychiatric disorders.¹ Between 25% and 50% of bipolar patients attempt suicide at least once in their lifetime, and 8.6% to 18.9% of bipolar patients die due to completed suicide.² Although suicide is the major complication of this disorder, many bipolar patients never attempt suicide and there may thus be a difference between those who do and do not attempt suicide at least once. Although discrepant results have been published regarding risk factors and warning characteristics for suicidal behavior in bipolar patients, it has been suggested that familial and personal history of suicidal behavior,^{1,3–5} depressive and mixed states,^{6,7} and comorbid substance or alcohol abuse⁸ are associated with a high suicide risk in bipolar patients.

In contrast, conflicting results have been obtained concerning the relationships between suicidal behavior and gender, age, familial history of any mood disorder, number of previous major mood episodes, number of previous hospitalizations, duration of illness, presence of psychotic symptoms, and presence of comorbid conditions (such as anxiety disorders).^{4,5,8–12}

It is difficult to interpret such discrepancies due to several methodological limitations. First, most of the samples studied so far were composed of inpatients included before complete remission of mood episode, which might have influenced recall bias and therefore altered estimations of suicide attempt rate. Second, only a few studies have used multivariate analyses to investigate the interactions between these risk factors in large

samples. Third, discrepancies might have arisen due to clinical heterogeneity in the retained definition of suicidal attempt. The aim of our study was thus to explore further the clinical characteristics that might identify a clinical subgroup of euthymic bipolar patients at risk of suicide attempt.

MATERIALS AND METHOD

Sample

Inpatients and outpatients meeting DSM-IV criteria for bipolar I or II mood disorder ($N = 307$) were prospectively recruited in 2 university-affiliated hospitals (in Paris and Bordeaux, France) between 1994 and 2001. Data for this study were collected from November 1994 through October 2001. These patients are part of an ongoing genetic study. All subjects gave oral and written informed consent. After complete mood stabilization, as attested by Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)¹³ and Bech Rafaelson Mania Scale¹⁴ scores, the patients were interviewed by a trained psychiatrist with the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS).¹⁵ Information concerning demographic characteristics, history of medical disorders, diagnosis of bipolar disorder, and Axis I comorbid disorders was collected with the DIGS. The proband and at least 1 first-degree relative, when possible, were interviewed with the Family Interview for Genetic Studies (FIGS)¹⁶ to evaluate the psychiatric history of the proband's first-degree relatives. Age at onset of mood disorder was defined as the age at which the patient first met the DSM-IV¹⁷ criteria for either major depressive episode or manic or hypomanic episode. Suicide attempts were defined as self-destructive acts with some degree of intent to end one's life and severe enough to require hospitalization. Patients with behaviors that stopped short of an attempt as well as patients with self-destructive behavior with no intention of dying, self-mutilation to decrease anxiety, and suicide signals during social crises were considered to be nonsuicidal. Death intent was assessed in the "suicide" section of the DIGS. Only patients with a certain or serious intent were considered to be suicidal.

Statistical Methods

Patients with and without a history of suicidal behavior were compared in univariate analyses for all clinical and demographic characteristics. Categorical variables were compared by use of χ^2 tests or Fisher exact probability tests, as appropriate. Continuous variables were compared by use of independent-sample t tests. Logistic regression analysis was carried out using presence or absence of lifetime history of suicide attempt as the dependent variable and all clinical variables showing a p value below .1 in the univariate analysis as independent variables. A second regression analysis was performed in-

cluding only variables that showed a significant association with suicidal behavior in the first regression analysis. All statistical analyses were performed with StatView, version 5.0.1 (Cary, N.C.).

RESULTS

Three hundred seven bipolar patients (226 bipolar I, 81 bipolar II; 124 men, 183 women; mean \pm SD age = 44.2 ± 14.7 years) were included. Of those, 129 (42%) had a lifetime history of suicidal behavior (at least 1 suicide attempt). Mean age for the first suicide attempt was 32.25 ± 13.54 years and the mean number of suicide attempts was 2.25 ± 1.93 .

Univariate Analysis (Table 1)

Lifetime history of suicidal behavior was associated with the total number of major mood episodes ($t = -4$, $p < .0001$) and the total number of hospitalizations for a major mood episode ($t = -3.12$, $p = .002$). This was mainly due to a significantly higher number of major depressive episodes in patients with suicidal behavior ($t = -3.6$, $p = .0004$), even though the total number of manic episodes was also higher in suicide attempters ($t = -2.11$, $p = .04$). History of any substance misuse ($\chi^2 = 6.80$, $df = 1$, $p = .01$) was also associated with suicidal behavior. This association was mainly due to alcohol abuse, which was more frequent in bipolar patients with a history of suicidal behavior (26.4%) than in those without (12.4%) ($\chi^2 = 10$, $df = 1$, $p = .001$). Suicidal behavior was also associated with tobacco use (present or past) ($\chi^2 = 5.68$, $df = 1$, $p = .02$). In this analysis, lifetime history of suicide attempt was associated with early age at first mood episode ($t = 2.97$, $p = .003$), familial history of attempted or completed suicide ($\chi^2 = 5.51$, $df = 1$, $p = .02$), personal history of antidepressant-induced mania ($\chi^2 = 4.3$, $df = 1$, $p = .04$), social phobia ($\chi^2 = 4.32$, $df = 1$, $p = .04$), and personal history of head injury ($\chi^2 = 3.71$, $df = 1$, $p = .05$).

Multivariate Analysis

When controlling for the duration of the disease, the total number of mood episodes ($p = .022$, OR = 1.08, 95% CI = 1.01 to 1.16) and the early age at onset of the mood disorder ($p = .04$, OR = 0.97, 95% CI = 0.95 to 1) remained associated with lifetime history of suicide attempt in the multivariate analysis (Table 2). Logistic regression analysis showed that social phobia, personal history of head injury, and tobacco use were no longer associated with suicidal behavior, whereas absence of panic disorder with or without agoraphobia was associated with suicidal behavior ($p = .032$). All other associations remained significant (Table 3). Panic disorder with or without agoraphobia was no longer associated with suicidal behavior in the second regression analysis that only

Table 1. Comparison of Bipolar Patients With and Without a History of Suicide Attempt

Characteristic	Total N ^a	No History of Suicide Attempt	History of Suicide Attempt	p Value
Total no. of major mood episodes, mean ± SD (sample size)	265	5.1 ± 3.7 (156)	7.2 ± 4.8 (109)	< .0001
Total no. of major depressive episodes, mean ± SD (sample size)	287	3.3 ± 3.0 (164)	4.8 ± 4.1 (123)	.0004
Alcohol abuse, N/N (%)	306	22/178 (12.4)	34/128 (26.6)	.001
Total no. of hospitalizations for a major mood episode, mean ± SD (sample size)	286	3.7 ± 4.4 (166)	5.4 ± 5.2 (120)	.002
Age at onset of mood disorder, mean ± SD, y (sample size)	303	28.3 ± 12.1 (176)	24.4 ± 9.9 (127)	.003
Duration of illness, mean ± SD, y (sample size)	289	15.7 ± 12.8 (167)	19.7 ± 11.7 (122)	.007
Total duration of hospitalization, mean ± SD, wk (sample size)	138	13.6 ± 21.7 (88)	31.1 ± 53.0 (50)	.007
Age at first treatment for mood episode, mean ± SD, y (sample size)	306	30.8 ± 12.0 (177)	27.5 ± 9.7 (129)	.009
History of any substance misuse, N/N (%)	307	29/178 (16.3)	37/129 (28.7)	.01
Familial history of suicidal behavior, N/N (%)	307	31/178 (17.4)	37/129 (28.7)	.02
Tobacco use, N/N (%)	299	105/174 (60.3)	92/125 (73.6)	.02
Age at first hospitalization, mean ± SD, y (sample size)	298	35.4 ± 14.8 (172)	31.7 ± 12.3 (126)	.02
History of antidepressant-induced mania, N/N (%)	288	51/169 (30.2)	50/119 (42.0)	.04
Total no. of manic episodes, mean ± SD (sample size)	287	1.9 ± 2.2 (166)	2.6 ± 3.3 (121)	.04
Social phobia, N/N (%)	302	9/174 (5.2)	15/128 (11.7)	.04
History of head injury, N/N (%)	307	15/178 (8.4)	20/129 (15.5)	.05
Panic disorder with or without agoraphobia, N/N (%)	302	19/175 (10.9)	6/127 (4.7)	.06
Rapid cycling, N/N (%)	299	11/174 (6.3)	15/125 (12.0)	.09
Lithium response, N/N (%)	277	48/163 (29.4)	43/114 (37.7)	.15
Nature of the first mood episode, N/N (%)	302			.16
Manic with psychotic symptoms		22/177 (12.4)	8/125 (6.4)	...
Manic		15/177 (8.5)	15/125 (12.0)	...
Depressive with psychotic symptoms		13/177 (7.3)	9/125 (7.2)	...
Depressive		95/177 (53.7)	79/125 (63.2)	...
Hypomanic		30/177 (17.0)	14/125 (11.2)	...
Mixed		2/177 (1.1)	0/125	...
Generalized anxiety disorder, N/N (%)	180	2/101 (2.0)	5/79 (6.3)	.24
Alcohol dependence, N/N (%)	305	5/178 (2.8)	7/127 (5.5)	.25
Total no. of mixed episodes, mean ± SD (sample size)	263	0.2 ± 0.4 (152)	0.2 ± 0.5 (111)	.29
Carbamazepine response, N/N (%)	271	7/157 (4.5)	9/114 (7.9)	.3
Phobias, N/N (%)	300	7/172 (4.1)	2/128 (1.6)	.31
Gender, N/N (%)	307			.46
Male		75/178 (42.1)	49/129 (38.0)	...
Female		103/178 (57.9)	80/129 (62.0)	...
Obsessive-compulsive disorder, N/N (%)	301	4/173 (2.3)	5/128 (3.9)	.5
Familial history of mood disorder, N/N (%)	307	77/178 (43.3)	51/129 (39.5)	.51
Psychotic symptoms, N/N (%)	303	97/176 (55.1)	71/127 (55.9)	.9
Bipolar I, N/N (%)	307	131/178 (73.6)	95/129 (73.6)	.99
Bipolar II, N/N (%)	307	47/178 (26.4)	34/129 (26.4)	.99

Table 2. Logistic Regression of the Association Between Suicidal Behavior, Total Number of Major Mood Episodes, Age at First Mood Episode, and Duration of Illness

Parameter	p Value	Odds Ratio (95% CI)
Total no. of major mood episodes	.022	1.08 (1.01 to 1.16)
Age at onset of mood disorder	.04	0.97 (0.95 to 1.00)
Duration of illness	.343	1.01 (0.99 to 1.04)

Table 3. Logistic Regression of the Association Between Lifetime History of Suicidal Behavior and Clinical Variables With $p < .1$ in the Univariate Analysis

Parameter	p Value	Odds Ratio (95% CI)
Age at onset of mood disorder	.022	0.97 (0.95 to 0.99)
History of antidepressant-induced mania	.037	1.84 (1.03 to 3.26)
Rapid cycling	.53	1.38 (0.50 to 3.75)
Familial history of suicidal behavior	.028	2.05 (1.08 to 3.9)
Tobacco use	.19	1.49 (0.82 to 2.70)
Alcohol abuse	.044	2.05 (1.02 to 4.11)
Panic disorder with or without agoraphobia	.032	0.29 (0.09 to 0.90)
Social phobia	.21	2.0 (0.67 to 5.80)
Personal history of head injury	.14	1.79 (0.82 to 3.90)

independent of the familial transmission of a mood disorder and other psychiatric disorders, as demonstrated by family,^{4,21-24} adoption,²⁵ twin,²⁶⁻²⁹ and molecular biological studies.³⁰⁻³² In particular, polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene and the serotonin transporter gene are associated with suicidal behavior regardless of the primary psychiatric diagnosis.^{33,34} Our results also suggest that familial history of suicidal behavior is a major warning sign that should systematically be assessed precisely. This recommendation has already been outlined in the American Psychiatric Association guidelines for the treatment of bipolar disorder.³⁵

Data on whether personal history of antidepressant-induced mania could be associated with lifetime occurrence of suicidal behavior are sparse. This observation suggests that suicidal behavior in bipolar patients is associated with a pattern of mood instability characterized by antidepressant-induced mania and a higher frequency of depressive relapses. This is also consistent with previous studies that showed a more severe disease course in suicidal patients.^{8,11}

Suicidal behavior was also associated with lifetime occurrence of alcohol abuse. However, this characteristic is not specific to bipolar patients, as it has often been reported in both bipolar and nonbipolar suicide attempters.^{5,6,36}

Several clinical characteristics (e.g., gender, bipolar I or II diagnosis, nature of first mood episode, total number of mixed episodes, presence of psychotic symptoms, rapid cycling, comorbid anxiety disorders, response to carbamazepine and lithium, and history of head injury)

Table 4. Logistic Regression of the Association Between Lifetime History of Suicidal Behavior and Variables With $p < .05$ in the First Multivariate Analysis

Parameter	p Value	Odds Ratio (95% CI)
Age at onset of mood disorder	.012	0.97 (0.95 to 0.99)
History of antidepressant-induced mania	.025	1.83 (1.08 to 3.10)
Familial history of suicidal behavior	.031	1.94 (1.06 to 3.55)
Alcohol abuse	.006	2.44 (1.28 to 4.65)
Panic disorder with or without agoraphobia	.097	0.42 (0.15 to 1.20)

were not associated with suicidal behavior in our sample of bipolar patients. The absence of a gender effect on suicidal behavior in our population may be the consequence of the inclusion criteria used here for suicide. We did not include completed suicides or parasuicides, the incidences of which are gender-dependent. Indeed, women are at a higher risk of parasuicide, whereas men complete suicide more frequently.^{37,38} As previously reported, we found no difference in mood disorder diagnosis (bipolar I/bipolar II) between the bipolar attempters and non-attempters,⁶ and there was no difference in presence of psychotic symptoms between the 2 groups.^{8,11,39} Literature about whether comorbid panic disorder is a risk factor or a protective factor for suicidal behavior in mood disorders remains very controversial.⁴⁰⁻⁴⁵ In our study, the first logistic regression suggested a protective role of comorbid panic disorder. This was not replicated in the second logistic regression analysis, suggesting either the absence of an association or a weak effect.

In our sample, we did not replicate the association previously reported between mixed episodes and suicidal behavior.^{7,38,46} This could be related to measurement bias, as retrospective diagnosis of mixed episodes is known to be difficult.

The interpretation of our data is limited by several factors. First, the retrospective assessment of suicidal behavior is strongly dependent on the patient's narrative abilities and therefore allows recall bias. We tried to minimize the impact of this bias by systematically assessing patients after complete remission of the mood episode. Second, the influence of censoring on our results remains unclear. Prospective long-term studies to assess patients during the acute stages of the mood disorder and after complete remission will provide more reliable results and overcome the problem of censoring.

In conclusion, in bipolar patients, a severe outcome (high number of depressive episodes, early age at onset, history of antidepressant-induced mania), comorbid alcohol abuse, and familial history of suicidal behavior may constitute major warning characteristics to identify subgroups at risk of suicidal behavior. In clinical practice, these characteristics should be systematically assessed.

Drug names: carbamazepine (Tegretol and others), lithium (Lithobid, Eskalith, and others).

REFERENCES

- Chen YW, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry* 1996;39:896-899
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York, NY: Oxford University Press; 1990
- Brent DA, Oquendo M, Birmaher B, et al. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:801-807
- Mitterauer B, Leibetseder M, Pritz WF, et al. Comparisons of psychopathological phenomena of 422 manic-depressive patients with suicide-positive and suicide-negative family history. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:438-442
- Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 2):53-56
- Nierenberg AA, Gray SM, Grandin LD. Mood disorders and suicide. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 25):27-30
- Strakowski SM, McElroy SL, Keck PF Jr, et al. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:674-676
- Lopez P, Mosquera F, de Leon J, et al. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:963-966
- Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry* 2003;64:506-515
- Grunebaum MF, Oquendo MA, Harkavy-Friedman JM, et al. Delusions and suicidality. *Am J Psychiatry* 2001;158:742-747
- Oquendo MA, Watemaux C, Brodsky B, et al. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord* 2000;59:107-117
- Tsai S-YM, Kuo C-J, Chen C-C, et al. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:469-476
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-389
- Bech P, Rafaelsen OJ, Kramp P, et al. The mania rating scale: scale construction and inter-observer agreement. *Neuropharmacology* 1978;17:430-431
- Nurnberger II Jr, Blehar MC, Kaufmann CA, et al., and collaborators for the NIMH Genetics Initiative. Diagnostic interview for genetic studies: rationale, unique features, and training. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:849-859
- Maxwell ME. *Family Interview for Genetic Studies*. Clinical Neurogenetic Branch, Intramural Research Program, NIMH; 1992
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994
- Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, et al. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry* 1994;151:1312-1315
- Bellivier F, Golmard JL, Henry C, et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:510-512
- Brent DA, Perper JA, Goldstein CE, et al. Risk factors for adolescent suicide: a comparison of adolescent suicide victims with suicidal inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:581-588
- Brent DA, Perper JA, Moritz G, et al. Familial risk factors for adolescent suicide: a case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:52-58
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, et al. Suicidal behavior runs in families: a controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1145-1152
- Egeland JA, Susser JN. Suicide and family loading for affective disorders. *JAMA* 1985;254:915-918
- Linkowski P, de Maertelaer V, Mendlewicz J. Suicidal behaviour in major depressive illness. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:233-238
- Schulsinger F, Kety SS, Rosenthal D, et al. A family study of suicide. In: Shou M, Strömgen E, eds. *Origin, Prevention and Treatment of Affective Disorders*. London, England: Academic Press; 1979:277-287
- Roy A, Segal NL, Centerwall BS, et al. Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:29-32
- Roy A, Segal NL, Sarchiapone M. Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry* 1995;152:1075-1076
- Roy A, Segal NL. Suicidal behavior in twins: a replication. *J Affect Disord* 2001;66:71-74
- Statham DJ, Heath AC, Madden PA, et al. Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med* 1998;28:839-855
- Tsai SJ, Hong CJ, Wang YC. Tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and suicidal behaviors. *Neuroreport* 1999;10:3773-3775
- Abbar M, Courtet P, Bellivier F, et al. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene. *Mol Psychiatry* 2001;6:268-273
- Bellivier F, Szoke A, Henry C, et al. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:319-322
- Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet* 2004;124B:87-91
- Courtet P, Baud P, Abbar M, et al. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 2001;6:338-341
- American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder [Revision]*. *Am J Psychiatry* 2002;159(suppl 4):1-50
- Mami JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med* 2002;136:302-311
- Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM, et al. Suicide in bipolar disorder in Finland. *Am J Psychiatry* 1994;151:1020-1024
- Rihmer Z, Barsi J, Arato M, et al. Suicide in subtypes of primary major depression. *J Affect Disord* 1990;18:221-225
- Roy-Byrne PP, Post RM, Hambrick DD, et al. Suicide and course of illness in major affective disorder. *J Affect Disord* 1988;15:1-8
- Fawcett J, Scheffner WA, Fogg L, et al. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:1189-1194
- Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, et al. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:905-911
- Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Panic disorder, comorbidity, and suicide attempts. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:805-808
- Placidi GP, Oquendo MA, Malone KM, et al. Anxiety in major depression: relationship to suicide attempts. *Am J Psychiatry* 2000;157:1614-1618
- Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, et al. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *N Engl J Med* 1989;321:1209-1214
- MacKinnon DF, Zandi PP, Cooper J, et al. Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:30-35
- Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, et al. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 2):63-69

B. EPIDEMIOLOGIE GENETIQUE : IMPACT DE L'ETHNICITE

1. Introduction

Comme nous l'avons déjà détaillé, 12000 suicides sont recensés chaque année en France (20 pour 100 000 habitants) et environ 160 000 tentatives de suicide (266 pour 100 000 habitants). En 1997, la Pan American Health Organisation (PAHO) avançait que le taux de suicide était deux fois moins important en Martinique qu'en France métropolitaine (Mahy, 1997). La Martinique est un département français d'outremer qui partage la même organisation sanitaire que la Métropole et est peuplée, à 90%, d'une population d'origine afro antillaise (descendants d'esclaves déportés d'Afrique de l'Ouest au cours du commerce triangulaire). Aucune étude n'a été publiée à ce jour sur les conduites suicidaires au sein de cette population relativement ethniquement homogène, limitant ainsi l'appréciation d'éventuels facteurs de risques ou de facteurs protecteurs pour ce qui est des conduites suicidaires au sein de cette population. Déjà, de nombreuses études nord-américaines avaient pu avancer que le taux de suicide et de tentatives de suicide était bien inférieur chez les Noirs américains comparativement aux Blancs. Aux US, le risque de mort par suicide en 2003 était deux fois plus élevé chez les Blancs (13/100 000 habitants) que chez les Noirs (5.3/100 000 habitants) (Hoyert et al., 2006). Cette disparité entre Blancs et Noirs aurait cependant diminué depuis les années 80, période ayant vu le taux de suicide chez les jeunes Noirs américains croître de façon importante (Garlow et al., 2005; Griffith & Bell, 1989; Joe & Kaplan, 2001). Certaines études ont suggéré également une prévalence sur la vie entière des tentatives de suicide plus faible chez les Noirs (2.8%) (Moscicki et al., 1988). Cependant, une étude plus récente rapporte un chiffre de 4.1%, chiffre proche du taux mesuré en population générale aux USA (Joe et al., 2006; Kessler et al., 1999). Cette prévalence serait même supérieure chez les Noirs américains d'origine afro-caribéenne, particulièrement chez les hommes (7.5%) (Joe et al., 2006). Les observations issues de travaux menés en Grande-Bretagne confirment que,

même si les taux de suicide restent inférieurs chez les Noirs par rapport aux Blancs, c'est bien la population noire d'origine afro-caribéenne qui est la plus à risque de suicide (Hunt et al., 2003). Quelques études sur les conduites suicidaires ont pu concerner les îles avoisinantes de la Caraïbe (pour la plupart d'anciennes possessions anglaises) ; 12% des jeunes issus de ces îles ont rapporté avoir déjà fait une tentative de suicide, le suicide d'un ami ou d'un membre de la famille, le sexe féminin, les antécédents d'abus physiques et sexuels constituant autant de facteurs de risque (Blum et al., 2003).

Devant l'absence de données publiées sur les conduites suicidaires aux Antilles françaises et devant des données de la littérature apportant des indications tout à fait intéressantes (même si encore contradictoires) sur l'impact de l'ethnicité sur la survenue de conduites suicidaires, nous avons décidé de mener un travail de recueil épidémiologique au sein d'un échantillon épidémiologique de 362 patients Martiniquais recruté en milieu psychiatrique. Après avoir mis en évidence les différentes caractéristiques clinique et sociodémographiques permettant d'isoler le sous groupe de patients rapportant des antécédents de TS, notre travail se propose de comparer le taux d'antécédent personnel de tentatives de suicide au sein de notre population avec ceux issus de la littérature et mesurés en population clinique épidémiologique.

2. Méthode

Nous avons recruté de manière consécutive tous les patients d'un même secteur psychiatrique du 1^{er} juillet au 15 septembre 2000 (hôpital de Colson à Fort de France et CMP de Sainte Marie et de la Trinité). Tous les patients étaient d'origine afro-caribéenne (perçus comme tels par eux-mêmes et par le clinicien) ; il n'y avait aucun patient métropolitain. Nous avons mis en place une interview semi structurée permettant de recueillir des données

sociodémographiques, cliniques tout comme la présence d'antécédents personnels de tentatives de suicide.

3. Résultats

Characteristics of a French African Caribbean Epidemiological Psychiatric Sample with a History of Suicide Attempt

FRÉDÉRIC SLAMA, MD, BÉNÉDICTE DEHURTEVENT, MD, JEAN-DANIEL EVEN, MD, AIMÉ CHARLES-NICOLAS, MD, NICOLAS BALLON, MD, PhD, AND RÉMY SLAMA, MD

Research on vulnerability factors among ethnic groups, independent of primary psychiatric diagnosis, may help to identify groups at risk of suicidal behavior. French African Caribbean general psychiatric patients ($N = 362$) were recruited consecutively and independently of the primary psychiatric diagnosis. Demographic and clinical characteristics and lifetime history of suicide attempts were recorded. Sixty-five patients (18%) had a history of at least one suicide attempt. Presence of professional qualifications, children, poor social contacts, treatment with benzodiazepine at inclusion, and poor treatment compliance were all associated with a lifetime history of suicide attempts.

Twelve thousand suicide victims are reported each year in continental France (20 per 100,000 inhabitants) and one hundred sixty thousand individuals attempt suicide (266 per 100,000 inhabitants) (Mouquet & Bellamy, 2006). In 1997, the Pan American Health Organization (PAHO) reported that the suicide rate was almost two times lower on the

French Caribbean island of Martinique than in mainland France (Mahy, 1997). Martinique is a French overseas *département* (a French administrative unit) in the Americas; 90% of the islanders are descendants of West African slaves. It has the same political, social security, and health care systems as *départements* in continental France. There are few clinical and epidemiological data on suicidal behavior in the French Caribbean islands, limiting the identification of possible risk or protective factors specific to French African Caribbean populations.

Previous studies have attempted to address whether characteristics of suicidal behavior vary across ethnic groups. In the United States, the risk of dying from suicide in 2003 for Whites (13/100,000) was two-fold that for Blacks (5.3/100,000) (Hoyert, Heron, Murphy, & Kung, 2006). However, an increase in the rate of suicide among younger Blacks since the 1980s has reduced this racial disparity (Garlow, Purselle, & Heninger, 2005; Griffith & Bell, 1989; Joe & Kaplan, 2001). Some studies on suicide attempts suggest that there is a lower lifetime

FRÉDÉRIC SLAMA is with the Centre Hospitalier de Colson, Fort de France, Martinique (French West Indies) and the Unité de Psychiatrie Génétique (Pr. Marion Leboyer), INSERM U841, Faculté de Médecine de Créteil, Créteil, France; BÉNÉDICTE DEHURTEVENT, JEAN-DANIEL EVEN, AIMÉ CHARLES-NICOLAS, and NICOLAS BALLON are with the Centre hospitalier de Colson; and RÉMY SLAMA is with the Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Fort de France in Martinique.

We would like to thank Professor M. Leboyer and Professor F. Bellivier for their helpful comments.

Address correspondence to Frédéric Slama, MD, Secteur Nord Atlantique, Hôpital Colson, 14 km route de Balata, 97200 Fort de France, Martinique (French West Indies); E-mail: slama.frederic@wanadoo.fr

prevalence in Black Americans (2.8%) (Moscicki et al., 1988); however, a recent study using nationally representative data reported a lifetime prevalence of 4.1% (Joe, Baser, Breeden, Neighbors, & Jackson, 2006), close to the 4.6% observed in the American general population (Kessler, Borges, & Walters, 1999). Furthermore, Joe et al. showed that this prevalence was even higher among Caribbean Black Americans (5.1%), especially among men (7.5%) (Joe et al., 2006). In the United Kingdom, Hunt and colleagues (2003) showed that, among suicides recorded over a 4-year period, Black Caribbean patients had the highest rates of schizophrenia, unemployment, living alone, previous violence, and drug misuse. In a recent survey conducted among young people from nine Caribbean countries, 12% reported ever having attempted suicide, and a history of suicide by a friend or family member, rage, history of physical and sexual abuse, and female gender were identified as risk factors for suicide attempts; parental connectedness was a strong protective factor (Blum et al., 2003).

The aims of our study were to provide, for the first time, epidemiological data on suicide attempts in a large group of patients from a French Caribbean psychiatric hospital (all in- and outpatients referred to our state psychiatric hospital during the period of our study were recruited regardless of primary psychiatric disorder), and to identify potential specific risk factors among these patients.

METHOD

Participants

We consecutively recruited all inpatients hospitalized in our department of psychiatry and all outpatients referred to our consultation units (Colson State Psychiatric Hospital of Fort de France, Martinique) between July 1 and September 15, 2000 ($N = 362$). All subjects gave informed consent after the procedures were fully explained. Study participants comprised 219 men (60.5%) and 143 women (39.5%), either self- or clinician-

identified African Caribbean, with an average age of 43.8 ($SD = 13.9$). Patients with multiple hospitalizations or consultations within the period of our study were included once (only the last interview was taken into account).

Procedures

A semistructured interview was conducted by two trained psychiatrists (R.S. and J.-D.E.) to collect data on sociodemographic variables and lifetime history of any suicide attempt. Patient information was supplemented, when available, by collateral information from medical records, family members, and treating mental health professionals.

Sociodemographic Variables. Information obtained from patients' self-reports included age, marital status (single or divorced; married or cohabitation), children, social contacts, housing condition (individual or familial housing, homelessness), whether they had lived at least once outside of Martinique (97% [$n = 129$] of patients responding "yes" had lived at least 1 year in continental France, 2% in other French overseas *départements* in the Americas), childhood environment (brought up by both parents, mother alone, or other person), income (salary, benefits, or income due to casual jobs), professional qualifications with official recognition ("did you get a diploma or a vocational training qualification?"), employment status (currently employed, unemployed, retired, or casual jobs), and personal history of crime or misdemeanor involving the police or justice intervention. The "social contacts" variable was assessed at the time of inclusion by asking patients if they have friends or relatives who they can spend time with and rely on (*yes* or *no*).

Lifetime History of a Suicide Attempt. *Suicide attempts* were defined as self-destructive acts with some degree of intent to end one's life ("did you really want to die?") that were not self-mutilation, and were severe enough to require medical evaluation ("Did you see a medical practitioner or a psychiatrist after your attempt?"). All patients were

therefore retrospectively classified into those who had attempted suicide at least once and those who never had.

Clinical Variables. Clinical data and diagnoses of lifetime primary axis I disorders were based on clinician assessment (either R.S. or J.-D.E.) according to *DSM-IV* criteria (APA, 1994) and supplemented, when available, by collateral information from medical records, family members, and treating mental health professionals. Age at first episode was defined as the age at which the patient first met *DSM-IV* criteria for lifetime primary Axis 1 disorder. The duration of lifetime Axis 1 disorder was defined as the duration between age at onset of primary Axis 1 disorder and age at inclusion time. Treatment compliance was based on interviewers' assessment for the previous 2 years by reviewing interval medication use with each patient, with family members, and with clinicians when indicated. Treatment compliance was "good" when treatment was taken as prescribed more than 75% of the time, and was "poor" when treatment was taken as prescribed less than 75% of the time.

Statistical Analyses

Patients with and without a history of suicide attempts were compared in univariate analyses for all clinical and demographic characteristics. Categorical variables were compared by χ^2 tests or Fisher exact probability tests, as appropriate. Continuous variables were compared by use of independent-sample *t* tests. Two distinct logistic regression analyses (adjusted for duration of lifetime Axis 1 disorder) were carried out using the presence or absence of lifetime history of suicide attempts as the dependent variable, and sociodemographic and clinical variables, showing a *p* value below 0.1 in the univariate analysis, as the independent variables. All statistical analyses were performed with Stat View, version 5.0.1 (SAS, 2003).

RESULTS

Eighteen percent ($n = 65$) of the total sample had a history of suicide attempt. Re-

sults of the univariate analysis are summarized in Table 1. In the first logistic regression analysis (sociodemographic variables), controlling for the duration of lifetime Axis 1 disorder, professional qualifications (2.22; 95% CI, 1.14–4.33), the presence of children (2.4; 95% CI, 1.35–4.25), and the absence of social contacts (0.45, 95% CI, 0.25–0.8) were associated with a lifetime history of suicide attempts (Table 2); whereas the second logistic regression analysis (clinical characteristics) showed that bipolar disorder diagnosis (4.31; 95% CI, 1.47–12.67), treatment with benzodiazepine at inclusion (2.34; 95% CI, 1.16–4.72), and poor treatment compliance (0.51; 95% CI, 0.28–0.94) were associated with a personal history of suicide attempts (Table 3).

DISCUSSION

In our cohort of 362 patients, 18% had attempted suicide at least once. Patients who had professional qualifications, children, poor social contacts (including with family members), a diagnosis of bipolar disorder, poor treatment compliance, and who received benzodiazepine treatment at the time of interview were more likely to have a personal history of suicide attempts. Gender, marital status, housing condition, employment status, presence of income, personal history of alcohol and substance abuse, childhood environment, age at onset of lifetime primary Axis 1 disorder, duration of lifetime primary Axis 1 disorder, and personal history of crime or misdemeanor did not appear to be associated with suicide attempts in our sample. Our study is the first to provide epidemiological data on suicide attempts among French African Caribbean psychiatric populations.

The proportion of patients with a personal history of suicide attempt in our sample (18%) seems to be lower than that observed in previous studies recruiting patients regardless of their primary psychiatric diagnosis and only on the basis of admission to psychiatric units for evaluation and/or psychiatric treatment. Mann, Waternaux, Haas, and Malone (1999) reported lifetime rates of 53% (sample

TABLE 1
Comparison of Patients With and Without a Personal History of Suicide Attempts

	Patients without a history of suicide attempts (<i>n</i> = 297)	Patients with a history of suicide attempts (<i>n</i> = 65)	Test	<i>df</i>	<i>p</i>
Gender <i>n</i> (% male)	182 (61.3%)	37 (56.9%)	$\chi^2 = 0.42$	1	0.51
Age (years)	44.44 ± 14.32	41.11 ± 11.23	$t = 1.76$		0.08
Axis I diagnosis <i>n</i> (%)					
—Schizophrenia	141 (47.5%)				
—Other psychosis	68 (22.9%)	26 (40%)	$\chi^2 = 1.2$	1	0.27
—Bipolar disorder	20 (6.7%)	7 (10.8%)	$F = 4.06$		0.03
—Major depressive disorder (single or recurrent)	7 (2.3%)	14 (21.5%)	$\chi^2 = 13.73$	1	0.0002
—Any mood disorder*	29 (9.7%)	22 (33.8%)	$F = 8.01$		0.005
—Anxiety disorder	8 (2.7%)	1 (1.5%)	$\chi^2 = 25.55$	1	<.0001
—Alcohol abuse	41 (13.8%)	13 (20.%)	$F = 0.01$		>.99
—Other substance abuse	59 (19.9%)	15 (23.1%)	$\chi^2 = 1.61$	1	0.2
—Other substance abuse			$\chi^2 = 0.34$	1	0.56
Age at onset of lifetime primary axis I disorder (years)	27.3 (±14.2)	24.9 (±10)	$t = 1.24$		0.21
Duration of lifetime Axis I disorder (years)	17.25 (±12.47)	16.53 (±12.59)	$t = 0.42$		0.67
Age at first treatment (years)	28.8 (±12.8)	28 (±10.6)	$t = 0.44$		0.66
Ongoing treatment at moment of inclusion <i>n</i> (%)					
—Antipsychotic treatment (conventional or atypical)					
—Benzodiazepine	260 (87.5%)	48 (73.8%)	$\chi^2 = 7.88$		0.005
—Antidepressant	46 (15.5%)	26 (40%)	$\chi^2 = 20.11$		<0.0001
—Mood stabilizer (lithium and anti- convulsive drugs)	20 (6.7%)	13 (20%)	$\chi^2 = 11.33$		0.0008
	3 (1%)	4 (6.1%)	$\chi^2 = 4.97$		0.02
Good treatment compliance <i>n</i> (%)	212 (73.9%)	38 (59.4%)	$\chi^2 = 5.36$		0.02
Marital status <i>n</i> (% single or divorced)	247 (83.2%)	52 (80%)	$\chi^2 = 0.37$	1	0.54
Presence of children <i>n</i> (%)	129 (43.4%)	40 (61.5%)	$\chi^2 = 7.02$	1	0.008
Presence of professional qualifications <i>n</i> (%)	50 (16.8%)	21 (32.3%)	$\chi^2 = 8.1$	1	0.004
Presence of income <i>n</i> (%)	272 (91.6%)	61 (93.8%)	$\chi^2 = 0.13$	1	0.8
Employment status <i>n</i> (%)					
—Unemployed	241 (81.1%)	54 (83.1%)			
—Currently employed	13 (4.4%)	4 (6.1%)			
—Retired	27 (9.1%)	4 (6.1%)			
—Casual jobs	16 (5.4%)	3 (4.6%)	$\chi^2 = 0.1$	3	0.86
Housing condition <i>n</i> (%)					
—Individual	97 (32.7%)	26 (40.%)			
—Familial	177 (59.6%)	35 (53.8%)			
—Homeless	4 (1.3%)	2 (3.1%)			
—Other	19 (6.4%)	2 (3.1%)	$\chi^2 = 3.12$	3	0.37
Presence of social contacts (including relatives) <i>n</i> (%)	177 (60%)	28 (43%)	$\chi^2 = 5.92$	1	0.01
Lived at least once outside of Martinique <i>n</i> (%)	102 (34.3%)	31 (47.7%)	$\chi^2 = 4.09$	1	0.04

TABLE 1
Continued

	Patients without a history of suicide attempts (<i>n</i> = 297)	Patients with a history of suicide attempts (<i>n</i> = 65)	Test	<i>df</i>	<i>p</i>
Childhood environment <i>n</i> (%)					
Brought up—by both parents	189 (63.6%)	41 (63.1%)			
by mother	64 (21.5%)	11 (16.9%)			
by other person	44 (14.8%)	13 (20 %)	$\chi^2 = 1.46$	2	0.48
History of crime or misdemeanor <i>n</i> (%)	32 (10.8%)	8 (12.3%)	$\chi^2 = 0.02$	1	0.66

*Including single major depressive episode, recurrent depressive disorder, bipolar disorder, dysthymia, cyclothymia, and not otherwise specified affective disorders.

of 347 inpatients, 66% Caucasian), whereas Asnis et al. (1993) reported rates of 25% (sample of 651 in- and outpatients, 72% Caucasian). Further studies are required to determine whether this disparity may be partially explained by specific ethnicity-related protective or vulnerability factors (Caucasian vs. African and African Caribbean populations).

Although no published data on lifetime suicide attempt prevalence in the French Caribbean general population are available, data from the French Department of Health—collected from all emergency departments in Martinique during 2003—showed an estimated rate of suicide attempts close to 92 per 100,000 inhabitants. This suggests that suicide attempts occur less frequently in Martinique than in mainland France (266 per 100,000 inhabitants) (DSDS, 2005; Mouquet

& Bellamy, 2006). These preliminary findings are consistent with our findings among subjects from a psychiatric hospital, which also suggest lower suicide attempt rates. However, Joe et al. (2006) recently showed that lifetime prevalence of suicide attempts was higher among Black Caribbeans from the American general population (5.1%), especially among men (7.5%), than with other Black American groups and the American general population (4.1% and 4.6%, respectively). Another recent study showed that ethnicity, generation level, or mainstream acculturation failed to predict differences in suicide attempts (Kennedy, Parhar, Samra, & Gorzalka, 2005); indeed, the authors conducted this study in Vancouver, Canada, among very large minorities (Chinese and Indo-Asian communities), and highlighted the importance of considering the commu-

TABLE 2
Logistic Regression Model of Sociodemographic Variables Predicting a Personal History of Suicide Attempts (Adjusted for Duration of Lifetime Axis I Disorder)

Variable	OR	95% CI	<i>p</i> value
Lived at least once outside of Martinique	1.35	0.74–2.47	0.32
Presence of professional qualification	2.22	1.14–4.33	0.02
Presence of children	2.4	1.35–4.25	0.003
Presence of social contacts (including relatives)	0.45	0.25–0.8	0.006
Duration of lifetime Axis I disorder	1	0.98–1.02	0.90

TABLE 3

Logistic Regression Model of Clinical Variables Predicting a Personal History of Suicide Attempts (Adjusted for Duration of Lifetime Axis I Diagnosis)

Parameter	OR	95% CI	p value
Diagnosis of psychosis (other than schizophrenia)	1.32	0.55– 3.2	0.53
Diagnosis of bipolar disorder	4.31	1.47–12.67	0.009
Diagnosis of single or recurrent major depressive episode	2.56	0.51–12.86	0.25
Antipsychotic treatment (conventional or atypical) at inclusion	0.71	0.26– 1.92	0.50
Benzodiazepine treatment at inclusion	2.34	1.16– 4.72	0.016
Antidepressant treatment at inclusion	1.74	0.56– 5.36	0.33
Mood stabilizer treatment at inclusion	1.67	0.30– 9.29	0.56
Good treatment compliance	0.51	0.28– 0.94	0.031
Duration of lifetime Axis I disorder	1.00	0.97– 1.02	0.87

nity context when considering the suicide risk for particular ethnic groups.

The difference between lifetime suicide attempt rate observed by Joe et al. in Black Caribbeans from the American general population and the rate observed in our clinical sample appears smaller than expected. This could be partially explained by the specific origin of African Caribbean in the French West Indies; 90% of the islanders are of West African slave descent who immigrated before 1848 and had no admixture with the original inhabitants (Arawak Indians) who were eradicated before 1680. Therefore, rather than considering French African Caribbean populations as ethnic minorities, they could be considered as communities of their own, regardless of ethnicity or acculturation toward mainland France. Interestingly, our univariate analysis showed a trend for the association between personal history of suicide attempt and the variable, “lived at least once outside Martinique”; most patients who had lived elsewhere had lived in continental France as minorities.

Similarly, in a recent survey conducted among young people from eight Caribbean countries (Antigua, Bahamas, Barbados, British Virgin Islands, Dominica, Jamaica, Guyana, and St. Lucia) (Blum et al., 2003), 12% had previously attempted suicide. This rate is higher than those observed in the French or American general population (3.7% and

4.6%, respectively) (Joe et al., 2006; Ritchie et al., 2004), probably due to differences between subjects selected for the study cohort (youths recruited by Blum et al. were aged between 10 and 18). Further studies are needed to show if suicide attempt in French Caribbean population is influenced to a greater extent by sociodemographic and cultural parameters than by psychiatric condition.

The absence of a gender effect on suicide attempts in our population is not consistent with previous findings of an association between female gender and lifetime history of suicide attempt among African Caribbean general populations (Blum et al., 2003). This may be the consequence of the inclusion criteria we used. First, our study subjects all suffered from an Axis I disorder (psychiatric sample); and second, we did not include subjects reporting suicide attempts that did not require medical intervention, the incidence of which is gender-dependent (Mann, 2002). However, our result is consistent with Mann et al. (1999), who conducted their study in a clinical epidemiological sample as well.

We identified a high risk subgroup characterized by poor familial, professional, or social contacts. Most of these patients had more children and professional qualifications than nonsuicidal patients, but were more likely to have poor social and familial contacts. This is consistent with findings by

Hunt et al. (2003), showing that living alone was a strong determinant for suicide among British African Caribbean minorities.

In our study, bipolar disorder was associated with the highest risk of suicide attempts among the psychiatric conditions tested. This result is consistent with several previous studies identifying a stronger association with suicide attempt for bipolar disorder than for other psychiatric conditions (Chen & Dilsaver, 1996; Joe et al., 2006; Slama et al., 2004). We did not find any association between alcohol abuse, substance abuse, and personal history of suicide attempts. This is not consistent with most previous studies (Hunt et al., 2003; Joe et al., 2006) and therefore appears to be specific to our population. To note, substance abusers in Martinique are mostly cannabis and crack-cocaine smokers (no injected or ingested substances). Our finding, that patients at risk of suicide attempts are more likely to have poor treatment compliance than nonsuicidal patients, is consistent with previous studies. Poor treatment compliance can lead to a worse outcome of primary psychiatric disorders, and therefore to an increase in suicidal behaviors (Spirito, Boergers, Donaldson, Bishop, & Lewander, 2002). A personal history of suicide attempts in our population was associated with ongoing benzodiazepine (BZD) treatment at inclusion. One possible explanation is that patients with a personal history of suicide attempts received more benzodiazepine treatment, which they were still receiving at the time of inclusion. Alternatively, these patients may have been more vulnerable to possible effects of benzodiazepine exposure on the risk of developing suicidal attempts. Although it is well established that

abuse of BZD combined with multiple other drugs is a risk factor for suicidal behavior, it remains unclear whether use of BZD alone is associated with suicidal behavior (Lekka, Paschalis, & Beratis, 2002). We did not assess therapeutic history, thus were unable to properly interpret this result.

Several factors must be considered in the interpretation of our data. First, the retrospective assessment of suicidal behavior is strongly dependent on the patient's narrative abilities, allowing potential recall bias. Second, the effect of censoring on our data is unclear. Prospective long-term studies will provide more reliable results, and overcome the problem of censoring. Lastly, most of the studied characteristics were assessed at the time of interview; therefore, we were unable to determine whether these characteristics were present at the time of the suicide attempt.

CONCLUSION

Our study provides the first report of epidemiological data on suicide attempts in a large, African Caribbean cohort of patients with psychiatric disorders. We identified specific risk factors characterizing a subgroup of patients at risk of suicide attempts, independent of primary psychiatric diagnosis: presence of professional qualifications, children, poor social contacts, treatment with benzodiazepine at inclusion, and poor treatment compliance. Further studies are needed to determine whether sociodemographic and cultural parameters have a greater effect on suicide attempt in French Caribbean populations than psychiatric condition.

REFERENCES

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- ASNIS, G. M., FRIEDMAN, T. A., SANDERSON, W. C., KAPLAN, M. L., VAN PRAAG, H. M., & HARKAVY-FRIEDMAN, J. M. (1993). Suicidal behaviors in adult psychiatric outpatients, I: Description and prevalence. *American Journal of Psychiatry*, *150*, 108–112.
- BLUM, R. W., HALCON, L., BEUHRING, T., PATE, E., CAMPBELL-FORRESTER, S., & VENEMA, A. (2003). Adolescent health in the Caribbean: Risk and protective factors. *American Journal of Public Health*, *93*, 456–460.

CHEN, Y. W., & DILSAVER, S. C. (1996). Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry*, 39, 896–899.

*Au: Pls spell out

DSDS. (2005). *Axe des conduites risque*. French Department of Health, pp. 6–14.

*Au: Place of publication?

GARLOW, S. J., PURSELLE, D., & HENINGER, M. (2005). Ethnic differences in patterns of suicide across the life cycle. *American Journal of Psychiatry*, 162, 319–323.

GRIFFITH, E. E., & BELL, C. C. (1989). Recent trends in suicide and homicide among blacks. *Jama*, 262, 2265–2269.

HOYERT, D., HERON, M., MURPHY, S., & KUNG, H. (2006). *Deaths: Final data for 2003*. Retrieved from.

*Au: Pls provide full info & date retrieved

HUNT, I. M., ROBINSON, J., BICKLEY, H., MEEHAN, J., PARSONS, R., McCANN, K., ET AL. (2003). Suicides in ethnic minorities within 12 months of contact with mental health services. National clinical survey. *British Journal of Psychiatry*, 183, 155–160.

JOE, S., BASER, R. E., BREEDEN, G., NEIGHBORS, H. W., & JACKSON, J. S. (2006). Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts among blacks in the United States. *Jama*, 296, 2112–2123.

JOE, S., & KAPLAN, M. S. (2001). Suicide among African American men. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 31(suppl), 106–121.

KENNEDY, M. A., PARHAR, K. K., SAMRA, J., & GORZALKA, B. (2005). Suicide ideation in different generations of immigrants. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50, 353–356.

KESSLER, R. C., BORGES, G., & WALTERS, E. E. (1999). Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry*, 56, 617–626.

LEKKA, N. P., PASCHALIS, C., & BERATIS, S.

(2002). Suicide attempts in high-dose benzodiazepine users. *Compr Psychiatry*, 43, 438–442.

MAHY, G. B., B. (1997). Mental health. In *Health conditions in the Caribbean* (pp. 204–220). Washington, DC: Pan American Health Organization.

*Au: Pls spell out
*Au: G.B.B. or G. B.?

MANN, J. J. (2002). A current perspective of suicide and attempted suicide. *Annals of Internal Medicine*, 136, 302–311.

MANN, J. J., WATERNAUX, C., HAAS, G. L., & MALONE, K. M. (1999). Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *American Journal of Psychiatry*, 156, 181–189.

MOSCICKI, E. K., O'CARROLL, P., RAE, D. S., LOCKE, B. Z., ROY, A., & REGIER, D. A. (1988). Suicide attempts in the epidemiologic catchment area study. *Yale Journal of Biology & Medicine*, 61, 259–268.

*Au: Title correct?

MOUQUET, M., & BELLAMY, V. (2006). *Suicides et tentatives de suicide en France*. DRESS

RITCHIE, K., ARTERO, S., BELUCHE, I., ANCELIN, M. L., MANN, A., DUPUY, A. M., ET AL. (2004). Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *British Journal of Psychiatry*, 184, 147–152.

*Au: Place of publication?

SAS INSTITUTE. (2003). StatView [computer program]. version 5.0.1. Cary, NC: Author.

SLAMA, F., BELLIVIER, F., HENRY, C., ROUSSEVA, A., ETAIN, B., ROUILLON, F., ET AL. (2004). Bipolar patients with suicidal behavior: Toward the identification of a clinical subgroup. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1035–1039.

SPIRITO, A., BOERGERS, J., DONALDSON, D., BISHOP, D., & LEWANDER, W. (2002). An intervention trial to improve adherence to community treatment by adolescents after a suicide attempt. *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 435–442.

Manuscript Received: May 10, 2007
Revision Accepted: March 2, 2008

V. DISCUSSION

Notre travail de thèse débute par une analyse détaillée et critique de la littérature permettant de faire, d'une part, le constat de l'hétérogénéité phénotypique des conduites suicidaires (de ses concepts, de ses définitions et de ses propositions de classifications) pour recenser, dans un second temps, les divers corrélats (cliniques, épidémiologiques, biologiques, génétiques, neuropsychologiques, pharmacologiques et neuroanatomiques) permettant d'asseoir la validité nosologique de cette entité. A partir de l'observation de cette situation paradoxale (validité d'une entité hétérogène), notre travail a apporté sa contribution à l'amélioration de l'appréhension de ce phénomène en suivant deux axes complémentaires (amélioration de la lisibilité phénotypique et apport d'arguments supplémentaires de validité) et synergiques (un meilleur démembrement phénotypique facilite les efforts de validation / les démarches de validation aident à déterminer des phénotypes à risque).

En suivant la méthode du *symptôme candidat* (Leboyer et al., 1998), nous avons pu montrer, grâce à une analyse dite d'admixture, que la distribution de **l'âge à la première tentative de suicide** était une mixture de deux distributions gaussiennes séparées par un âge-seuil de 26 ans. Dans le groupe 1 (âge à la 1ère tentative de suicide ≤ 26 ans), l'âge moyen à la 1ère TS était de 19.5 ans ± 4.3 ; 40% des patients appartenaient à ce sous-groupe. Dans le groupe 2 (âge à la 1ère TS > 26 ans), l'âge moyen était de 38.5 ans ± 12.4 et 60% des patients y appartenaient. Ce symptôme candidat nous a permis de délimiter deux sous groupes distincts de patients en terme de caractéristiques cliniques et de comorbidités : le groupe 1 se caractérise par une fréquence accrue de troubles anxieux (trouble panique, phobie sociale et essentiellement trouble obsessionnel compulsif), par un abus et une dépendance au cannabis et des antécédents personnels d'abus émotionnels (humiliations, dénigrements, agressions

verbales) et sexuels. Le groupe 2, quant à lui, se caractérise par une fréquence élevée de troubles dépressifs (isolés ou récurrents). Notre travail, même s'il confirme le fait que ces différentes caractéristiques étaient autant de facteurs de risque suicidaires déjà connus de la littérature, il en propose une répartition originale, notamment en ce qui concerne les comorbidités anxieuses et dépressives, bien connues pour leur déterminants génétiques.

Notre équipe avait déjà rapporté une association entre âge de début précoce du trouble bipolaire de l'humeur et conduites suicidaires (Bellivier et al., 2001). En effet, Bellivier et coll. avaient constaté l'existence de trois sous-groupes d'âge de début du trouble bipolaire et pu montrer que les conduites suicidaires représentaient une caractéristique essentielle au sein du groupe de patient à début précoce, suggérant qu'elle puisse être déterminée par des facteurs de vulnérabilité génétique spécifiques (Dilsaver et al., 1994). Nous avons pu également, lors de notre travail au sein de notre échantillon de patients bipolaires, renforcer cette observation en montrant que les patients bipolaires ayant des antécédents personnels de tentative de suicide avaient débuté leur trouble bipolaire plus tôt que les patients sans antécédents de TS et ce, en tenant compte de la durée évolution du trouble bipolaire. Le symptôme candidat « âge à la 1^{ère} tentative de suicide » devrait avantageusement être pris en compte lors de futures études autour de la vulnérabilité aux conduites suicidaires et notamment sur le plan génétique.

L'exploration des dysfonctions cognitives du patient ayant des antécédents personnels de tentatives de suicide nous a permis de proposer un deuxième symptôme candidat : le **déficit de l'inhibition cognitive**. Nous avons pu en effet montrer que les sujets ayant des antécédents de TS présentaient des dysfonctions cognitives, connues pour être en rapport avec le cortex préfrontal (CPF), de manière statistiquement plus fréquentes que les sujets sans antécédents de TS. Ces différences n'étaient pas liées au niveau socioéducatif ou à l'état thymique

résiduel au moment de l'évaluation pas plus qu'à l'âge. En dépit d'un trouble de la conceptualisation spatiale attestée par le test *block design* et d'un déficit de l'attention visuelle attestée par les performances au test de *Stroop*, dysfonctions qui méritent de plus amples travaux (possible présence de biais), notre principal résultat concerne le déficit de l'inhibition cognitive. Ce déficit est tout d'abord tout à fait en accord avec les résultats de travaux antérieurs qui avançaient l'idée que le CPF était impliqué dans l'inhibition comportementale et cognitive (Brent, Johnson et al., 1994; Mann, 2003; Van Heeringen & Marusic, 2003). De plus, il a été démontré qu'une baisse de l'activité sérotoninergique au sein du CPF était corrélée à une baisse de l'inhibition occasionnant une propension à éprouver des sentiments suicidaires et impulsifs, eux-mêmes corrélés à l'émergence de conduites suicidaires (Horesh, 2001; Swann et al., 2005). Enfin, toutes les tâches altérées connues pour explorer cette dysfonction cognitive (NBack, Hayling, Stroop et Go-noGo), concernent le CPF dorsolatéral et non le cortex orbitofrontal. De plus amples travaux d'imagerie cérébrale permettront de confirmer cette assertion. La prise en compte de certaines caractéristiques des tentatives de suicide (violentes, répétées ou hautement léthales) conjointement à l'étude du symptôme candidat que nous proposons ici, permettrait d'obtenir des résultats tout à fait intéressants ; une étude récente d'imagerie cérébrale a pu en effet démontrer qu'il existait une association significative entre hypoactivité du CPF ventromédian et une forte intentionnalité et léthalité suicidaires (Oquendo et al., 2003). Notre étude est la première du genre à proposer une comparaison des performances cognitives du sujet suicidant avec un groupe contrôle et ce, quel que soit le diagnostic psychiatrique associé et au moyen d'une analyse multivariée.

Enfin, dans le but de contribuer au démantèlement du phénotype des « conduites suicidaires », grâce à l'étude d'un instrument de mesure de la léthalité suicidaire, la Risk Rescue Rating Scale (RRRS), nous avons pu montrer que trois facteurs expliquaient à eux

seuls 65% de la variance de la dimension « létalité » : facteur 1 (gravité médicale objective), facteur 2 (« **implémentation** » **du patient**) et facteur 3 (conditions de découverte). Il est intéressant de noter que même si nos résultats demeurent concordants avec la structure théorique proposée par les auteurs de l'échelle, notre facteur 2 (« implémentation du patient ») se construit à la fois à partir du facteur *risk* et du facteur *rescue* proposés par les auteurs de la RRRS. De plus, tous les items le composant font référence à ce que Beck appelait la « préconception du suicidant sur la létalité de son geste » pour laquelle une corrélation forte avec l'intentionnalité a déjà été démontrée (A. T. Beck et al., 1975; G. K. Brown et al., 2004). De plus, notre facteur 2 ne regroupe que des éléments antérieurs à la mise en œuvre du scénario suicidaire ; ils peuvent donc être évalués chez tout patient suicidaire, avant l'acte suicidaire, par de simples questions comme : « Que comptez-vous mettre en œuvre pour tenter de vous suicider ? Où pensez-vous le faire ? Avez-vous pensé à le faire loin de ceux qui pourraient vous porter secours ? ». Nous confirmons donc, au moyen de notre analyse en composante principale, la pertinence de la sous dimension de létalité « implémentation du patient » comme symptôme candidat dans les conduites suicidaires du fait de ses liens probables avec l'intentionnalité suicidaire, deux dimensions possiblement intriquées et déterminantes dans la genèse de conduites suicidaires. De plus, ce symptôme candidat possède la particularité d'être accessible à la prévention, ce qui en fait un marqueur tout à fait utile en pratique clinique courante.

Notre contribution à la validation nosologique des conduites suicidaires, par l'apport de nouveaux corrélats, concerne tout d'abord les résultats obtenus à partir de l'étude de notre population de patients bipolaires au sein de laquelle nous avons pu identifier différents **facteurs de risque** venant alimenter le débat autour de leur spécificité (facteurs de risque suicidaire chez le patient bipolaire ou facteur de risque suicidaire en général ?). Nous avons

retrouvé, au sein de ces facteurs de risque, des facteurs de risque aspécifiques (antécédents familiaux de conduites suicidaires, abus et dépendance à l'alcool) et des facteurs de risque d'allure spécifique des troubles bipolaires (âge de début précoce du trouble bipolaire, un nombre élevé de récurrences dépressives, virage maniaque sous antidépresseur) ; la spécificité de ces derniers reste néanmoins discutable car ces facteurs de risque semblent plutôt s'apparenter à un certain pattern d'instabilité (de neuroticisme ?) qui pourrait être en relation avec certaines dimensions de personnalité, certaines caractéristiques neuropsychologiques voire biologiques ou génétiques que nous n'avons pas prises en compte ou qui demeurent encore inconnues. De la même manière, Azorin et coll. ont récemment pu montrer que différents marqueurs d'instabilité thymique au cours des troubles bipolaires de l'humeur tels que la dysphorie, les intervalles libres de courte durée, des variations thymiques nyctémérales, le sexe féminin, la présence d'une dimension de colère, de facteurs de stress, de symptômes anxieux et d'hyperémotivité à la performance était plus volontiers associés à la présence de caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur que les auteurs interprètent comme une évolution péjorative du trouble bipolaire au regard de cette instabilité (Azorin, Akiskal, & Hantouche, 2006).

En cela, nos résultats rejoignent les précédents dans ce domaine, pour souligner l'importance des facteurs de risque suicidaires en général qui ne gardent que peu de spécificité par rapport à telle ou telle pathologie psychiatrique quand bien même repérés au sein de ces dernières (ici les bipolaires). La prévention des conduites suicidaires au sein de telle ou telle population clinique passerait alors par la définition scrupuleuse d'un phénotype « à risque » dont les caractéristiques ne seraient au final que bien peu corrélées à la gravité clinique d'un trouble psychiatrique, mais bien plus à l'importance des facteurs de risque de la maladie suicidaire en général. Il faut souligner à cette occasion l'importance toute particulière des antécédents familiaux de conduites suicidaire qu'il faut savoir rechercher avec minutie.

Par ailleurs, nous rapportons au sein de cette même étude que 129 patients bipolaires (42%) présentaient des antécédents personnels de tentative de suicide. Nous avons d'abord procédé à une analyse univariée qui a montré que de tels antécédents étaient significativement associés à la présence d'antécédents familiaux de conduites suicidaires mais pas d'antécédents familiaux de troubles bipolaires de l'humeur. Dans un second temps, nous avons procédé à une analyse multivariée qui est venue confirmer ces résultats qui tendraient donc à montrer que **l'héritabilité des conduites suicidaires serait indépendante de celle du trouble bipolaire de l'humeur** apportant ainsi un argument de validité d'épidémiologie génétique supplémentaire.

	ATCD familiaux de troubles BP	ATCD familiaux de CS
Bipolaires avec antécédents de tentatives de suicide (N = 129)	39.5%	29.1 %
Bipolaires sans antécédents de tentatives de suicide (N = 178)	n.s.	17.5% P=0.019

Tableau 13: Poids des antécédents familiaux de conduites suicidaires et de troubles bipolaires (BP) en fonction des antécédents personnels de conduites suicidaires

Cette observation rappelle aussi combien les antécédents familiaux de conduites suicidaires représentent un indice majeur de suicidalité qu'il faut s'efforcer de systématiquement repérer

en pratique clinique courante chez tous les patients. Cette observation figure d'ailleurs dans les guidelines de l'APA au sujet du traitement des patients bipolaires (APA, 2002).

Enfin, nous avons identifié tout une série de **facteurs de risque** associés aux conduites suicidaires au sein d'une population épidémiologique psychiatrique martiniquaise, homogène sur le plan ethnique (100% des patients étant d'origine afro-caribéenne). Il s'agit de la première étude publiée sur les conduites suicidaires aux Antilles françaises et une des rares études à évaluer celles-ci en milieu psychiatrique épidémiologique, quel que soit le diagnostic dit principal associé. La présence d'une qualification professionnelle, la présence d'enfants, l'absence de contacts sociaux, la prise d'un traitement benzodiazépinique au moment de l'inclusion et la mauvaise compliance au traitement nous sont apparus comme autant de facteurs de risque. En accord avec une étude récente, les facteurs de risques sociodémographiques classiquement observés en population générale (faibles revenus, chômage, célibat, bas niveau éducatif) exerceraient l'effet inverse en population psychiatrique ; il semblerait ainsi que les hauts revenus, la présence d'un emploi, le haut niveau éducatif et le mariage seraient autant de facteurs de risque suicidaires chez le patient présentant un trouble psychiatrique (Agerbo, 2007).

Soixante cinq patients (18%) ont répondu avoir tenté au moins une fois de se suicider. Ce chiffre est inférieur à celui mesuré dans les quelques études menées en population cliniques majoritairement caucasiennes (taux entre 25 et 53%) et conforte l'idée d'une « **hypo-suicidalité** » dans les **populations d'origine africaine** (Asnis et al., 1993; Mann et al., 1999). Par ailleurs, un des facteurs de risque retrouvé, après avoir comparé en analyse univarié les patients ayant des antécédents de TS versus ceux qui n'en ont pas, était le fait d'avoir déjà vécu en France métropolitaine ($p=0.04$). Il est intéressant de constater que l'exposition à la Métropole semblerait atténuer les effets d'éventuels facteurs protecteurs, de

la même manière que précédemment décrit par Kliewer (Kliewer & Ward, 1988). Cette étude canadienne a pu établir qu'il existait chez les immigrants au Canada, une convergence de 40% de la différence initiale entre le taux de mortalité suicidaire de leur pays d'origine (souvent supérieur) et celui observé chez les canadiens natifs. Cependant, notre résultat ($p=0.04$) doit être interprété comme une tendance d'autant qu'il n'est plus significatif lors d'une analyse multivariée conduites avec d'autres paramètres sociodémographiques.

VI. CONCLUSION

En dépit de nombreuses études, il demeure toujours difficile d'identifier les personnes à risque de passage à l'acte suicidaire. Cette difficulté se rencontre même auprès de nos patients hospitalisés qui bénéficient pourtant d'un contact médecin-malade rapproché et qui finiront tout de même, pour un certain nombre d'entre eux, par se suicider dans un avenir variable (et le plus souvent proche). Chez nos patients suivis en ambulatoire, nous avons vu que 40% de ceux qui se sont suicidés ont consulté un médecin au cours de la semaine précédant leur mort. Force est de constater que, bien loin d'être sous estimé (au risque même, parfois, de le surestimer !), le risque suicidaire reste malheureusement sous identifié.

Les différents travaux autour du risque suicidaire, tout comme notre contribution dans ce domaine, proposent néanmoins plusieurs axes d'appréhension du problème qu'il convient d'avoir à l'esprit tant pour le clinicien que pour le chercheur. Ces résultats, à défaut de voir la prévalence du suicide décroître de manière significative, apportent les bases nécessaires à la compréhension et à la délimitation de ce phénomène d'une part, mais aussi les bases indispensables à prendre en compte si l'on veut voir nos efforts de recherche un jour récompensés.

Il faut avoir à l'esprit les différents obstacles qui nous empêchent d'atteindre un consensus autour d'une nomenclature standardisée des conduites suicidaires. Ces obstacles tiennent avant tout des difficultés que nous rencontrons dans l'établissement et la mesure de concepts comme l'intentionnalité et la léthalité suicidaires, ainsi que dans le choix de l'outil permettant leur mesure (jugement clinique ? Check-list ? Echelle ?). De plus, ces mesures doivent évidemment tenir compte de la pondération respective de différents paramètres dans leur contribution à l'explication du phénomène suicidaire : rôle du diagnostic psychiatrique, de certains paramètres biologiques, de perturbations psychologiques, de la réactivité

émotionnelle (impulsivité, agressivité) et de facteurs de vulnérabilité génétiques. De nombreux arguments nous incitent aujourd'hui à quitter le diagnostic psychiatrique dit « principal » dans notre effort de recherche d'indicateurs sensibles de risque suicidaire.

La reconnaissance d'un *trouble suicidaire* nous incite alors à envisager ce phénomène comme la comorbidité d'un trouble psychiatrique déjà identifié et le plus souvent au premier plan de la prise en charge (la dépression par exemple), quand bien même ce trouble suicidaire viendrait en constituer la complication « privilégiée ». En ce sens, la classique levée de l'inhibition au cours d'un traitement antidépresseur, notion bien perceptible en pratique clinique, ne pourrait-elle pas témoigner de la juxtaposition de deux histoires évolutives distinctes ? Et puis, que dire de ces patients suicidaires récidivistes, pour lesquels nous traquons désespérément un trouble psychiatrique, dans l'espoir de pouvoir mettre en place une stratégie thérapeutique consensuelle ? Quelle sera l'avenir de la lithothérapie chez ces patients ? Car au-delà de l'exercice de style, de nombreux arguments scientifiques nous laissent penser que cette entité syndromique possède déjà tous les attributs d'une entité nosologique et que sa prise en compte systématique, comme telle, profiterait grandement à nos patients. Un effort pour intégrer cette entité nosologique dans les futures classifications internationales (DSM-V) semble donc être nécessaire surtout que des antécédents de CS représentent le facteur de risque le plus robuste de récurrence suicidaire. De plus, on sait que 10% des suicidants ou suicidés ne présentent pas de diagnostic psychiatrique au moment de leur passage à l'acte. Et s'il devaient toutefois présenter un diagnostic autre que l'épisode dépressif majeur ou le trouble borderline de la personnalité, il est fort probable que l'évaluation du risque suicidaire soit reléguée au second plan. Enfin, quand bien même le clinicien parvient à révéler un risque suicidaire majeur, au tout premier plan, aucune catégorie diagnostique n'est aujourd'hui à même d'en rendre compte. Faut-il alors proposer une catégorie diagnostique distincte des CS ? Convierait-il de les catégoriser sur un 6^{ème} axe de

l'évaluation multiaxiale du DSM ? Au préalable, comme le suggère Silverman, peut-être conviendrait-il d'organiser une conférence internationale pour poser le langage de la suicidologie, qu'il conviendra d'affiner à mesure que les efforts de démembrements phénotypiques auront porté leurs fruits.

Un autre obstacle, souvent porté par les détracteurs des recherches fondamentales en suicidologie, est représenté par les liens étroits entre biologie de l'impulsivité, génétique des conduites impulsives et comportements suicidaires. Les partisans de l'entité nosologique « trouble suicidaire » se seraient ainsi fait prendre au piège par une dimension intermédiaire (en l'occurrence l'impulsivité, parfois l'agressivité), dimension nécessaire mais pas suffisante à toute conduite suicidaire. Ces liens étroits, même s'ils sont d'une grande robustesse scientifique, n'expliquent pas les nombreux travaux, aux résultats souvent contradictoires, autour des liens entre caractère impulsif d'une tentative de suicide, son caractère violent et sa léthalité. Si cette dimension intermédiaire existe, elle est loin d'être clairement identifiée ; et c'est bien la prise en compte d'un « trouble suicidaire » délimité avec soin qui pourra en permettre peut-être un jour la découverte.

Enfin, la poursuite de la recherche de nouveaux corrélats (neuropsychologiques, génétiques, épidémiologiques...) permettant de renforcer encore et encore la validité de cette entité nosologique doit bien évidemment s'amplifier ; et on comprend aisément qu'une meilleure délimitation des critères d'inclusion pour ces études à venir passe, par une meilleure critériologie des conduites suicidaires qui, dans l'attente d'être suffisamment valide, aura au moins le mérite de fédérer ces efforts de recherche.

C'est dans cette optique, que nous nous proposons de prolonger notre travail de thèse vers les axes suivants :

- poursuite du recrutement de patients suicidants de manière transnosographique (anosographique ?) (PHRC 7653) ; inclusion des patients de manière prospective dans le

cadre du nouveau PHRC obtenu par le Pr Philippe Courtet à Montpellier, intitulé : « Recherche de critères prédictifs de récurrence suicidaire : étude prospective de suivi de patients suicidants sur 24 mois ».

- poursuite des travaux de caractérisation génétique et neuropsychologique à la recherche de prédicteurs de la récurrence suicidaire ;
- poursuite du démantèlement du phénotype *conduite suicidaire* : après s'être intéressé à la létalité suicidaire, nous nous proposons d'explorer plus précisément l'intentionnalité suicidaire essentiellement dans ses rapports avec la létalité ;
- poursuite de la recherche de nouveaux corrélats ; nous étudions actuellement en Martinique les données d'une enquête OMS afin de pouvoir comparer le taux de conduites suicidaires en population générale afro-antillaise avec ceux mesurés en population générale métropolitaine.

VII. REFERENCES

- Abbar, M., Courtet, P., Amadeo, S., Caer, Y., Mallet, J., Baldy-Moulinier, M., et al. (1995). Suicidal behaviors and the tryptophan hydroxylase gene. *Arch Gen Psychiatry*, *52*(10), 846-849.
- Abbar, M., Courtet, P., Bellivier, F., Leboyer, M., Boulenger, J. P., Castelhou, D., et al. (2001). Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene. *Mol Psychiatry*, *6*(3), 268-273.
- Agerbo, E. (2007). High income, employment, postgraduate education, and marriage: a suicidal cocktail among psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(12), 1377-1384.
- Ahrens, B., Berghofer, A., Wolf, T., & Muller-Oerlinghausen, B. (1995). Suicide attempts, age and duration of illness in recurrent affective disorders. *J Affect Disord*, *36*(1-2), 43-49.
- Ahrens, B., & Haug, H. J. (1996). Suicidality in hospitalized patients with a primary diagnosis of personality disorder. *Crisis*, *17*(2), 59-63.
- Akyuz, G., Sar, V., Kugu, N., & Dogan, O. (2005). Reported childhood trauma, attempted suicide and self-mutilative behavior among women in the general population. *Eur Psychiatry*, *20*(3), 268-273.
- Allebeck, P. (1989). Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull*, *15*(1), 81-89.
- Allgulander, C. (1994). Suicide and mortality patterns in anxiety neurosis and depressive neurosis. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(9), 708-712.
- ANAES. (1998). Prise en charge hospitalière des adolescents après une tentative de suicide: ANAES.
- Andreasen, N. C. (1995). The validation of psychiatric diagnosis: new models and approaches. *Am J Psychiatry*, *152*(2), 161-162.
- Angst, F., Stassen, H. H., Clayton, P. J., & Angst, J. (2002). Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord*, *68*(2-3), 167-181.
- Angst, J., & Clayton, P. (1986). Premorbid personality of depressive, bipolar, and schizophrenic patients with special reference to suicidal issues. *Compr Psychiatry*, *27*(6), 511-532.
- APA. (1994). American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
- APA. (2002). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*, *159*(4 Suppl), 1-50.
- APA. (2003). Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. *Am J Psychiatry*, *160*(11 Suppl), 1-60.
- Appleby, L., Dennehy, J. A., Thomas, C. S., Faragher, E. B., & Lewis, G. (1999). Aftercare and clinical characteristics of people with mental illness who commit suicide: a case-control study. *Lancet*, *353*(9162), 1397-1400.
- Appleby, L., Shaw, J., Amos, T., McDonnell, R., Harris, C., McCann, K., et al. (1999). Suicide within 12 months of contact with mental health services: national clinical survey. *Bmj*, *318*(7193), 1235-1239.
- Arango, V., Underwood, M. D., Gubbi, A. V., & Mann, J. J. (1995). Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res*, *688*(1-2), 121-133.
- Arango, V., Underwood, M. D., & Mann, J. J. (1996). Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. *Biol Psychiatry*, *39*(2), 112-120.

- Arango, V., Underwood, M. D., & Mann, J. J. (2002). Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Prog Brain Res*, *136*, 443-453.
- Asberg, M., Traskman, L., & Thoren, P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*, *33*(10), 1193-1197.
- Asnis, G. M., Friedman, T. A., Sanderson, W. C., Kaplan, M. L., van Praag, H. M., & Harkavy-Friedman, J. M. (1993). Suicidal behaviors in adult psychiatric outpatients, I: Description and prevalence. *Am J Psychiatry*, *150*(1), 108-112.
- Astruc, B., Torres, S., Jollant, F., Jean-Baptiste, S., Castelnaud, D., Malafosse, A., et al. (2004). A history of major depressive disorder influences intent to die in violent suicide attempters. *J Clin Psychiatry*, *65*(5), 690-695.
- Azorin, J. M., Akiskal, H., & Hantouche, E. (2006). The mood-instability hypothesis in the origin of mood-congruent versus mood-incongruent psychotic distinction in mania: validation in a French National Study of 1090 patients. *J Affect Disord*, *96*(3), 215-223.
- Baca-Garcia, E., Diaz-Sastre, C., Basurte, E., Prieto, R., Ceverino, A., Saiz-Ruiz, J., et al. (2001). A prospective study of the paradoxical relationship between impulsivity and lethality of suicide attempts. *J Clin Psychiatry*, *62*(7), 560-564.
- Baca-Garcia, E., Diaz-Sastre, C., Garcia Resa, E., Blasco, H., Braquehais Conesa, D., Oquendo, M. A., et al. (2005). Suicide attempts and impulsivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *255*(2), 152-156.
- Badeyan, G., & Parayre, C. (2001). Suicide et tentatives de suicide en France : une tentative de cadrage statistique. In d. é. Direction de la recherche, de l'évaluation et des statistiques (DREES) (Ed.).
- Baechler, J. (1975). *Les suicides*. Paris: Calmann-Lévy.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Hennen, J. (2001). Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. *Ann N Y Acad Sci*, *932*, 24-38; discussion 39-43.
- Barbui, C., Campomori, A., D'Avanzo, B., Negri, E., & Garattini, S. (1999). Antidepressant drug use in Italy since the introduction of SSRIs: national trends, regional differences and impact on suicide rates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *34*(3), 152-156.
- Barracough, B. M., & Pallis, D. J. (1975). Depression followed by suicide: a comparison of depressed suicides with living depressives. *Psychol Med*, *5*(1), 55-61.
- Bartfai, A., Winborg, I. M., Nordstrom, P., & Asberg, M. (1990). Suicidal behavior and cognitive flexibility: design and verbal fluency after attempted suicide. *Suicide Life Threat Behav*, *20*(3), 254-266.
- Baud, P., Courtet, P., Perroud, N., Jollant, F., Buresi, C., & Malafosse, A. (2007). Catechol-O-methyltransferase polymorphism (COMT) in suicide attempters: a possible gender effect on anger traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *144B*(8), 1042-1047.
- Bayle, F. J., Bourdel, M. C., Caci, H., Gorwood, P., Chignon, J. M., Ades, J., et al. (2000). [Factor analysis of french translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10)]. *Can J Psychiatry*, *45*(2), 156-165.
- Beasley, C. M., Jr., Koke, S. C., Nilsson, M. E., & Gonzales, J. S. (2000). Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of fluoxetine in major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Clin Ther*, *22*(11), 1319-1330.
- Beautrais, A. L., Joyce, P. R., & Mulder, R. T. (1999). Cannabis abuse and serious suicide attempts. *Addiction*, *94*(8), 1155-1164.
- Bech, P., Rafaelsen, O. J., Kramp, P., & Bolwig, T. G. (1978). The mania rating scale: scale construction and inter-observer agreement. *Neuropharmacology*, *17*(6), 430-431.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*(1-3), 7-15.

- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*, *10*(3), 295-307.
- Beck, A., & Greenberg, R. (1971). The nosology of suicidal phenomena: past and future perspectives. *Bull Suicidology*, *8*, 29-38.
- Beck, A., Resnik, H., & Lettieri, D. (1974). *The prediction of suicide*: Charles Press Publishers.
- Beck, A., Schuyler, D., & Herman, I. (1974). Development of suicidal intent scales. In A. Beck, H. Resnik & D. Lettieri (Eds.), *The prediction of suicide*: Charles Press.
- Beck, A. T., Beck, R., & Kovacs, M. (1975). Classification of suicidal behaviors: I. Quantifying intent and medical lethality. *Am J Psychiatry*, *132*(3), 285-287.
- Beck, A. T., Brown, G., Berchick, R. J., Stewart, B. L., & Steer, R. A. (1990). Relationship between hopelessness and ultimate suicide: a replication with psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*, *147*(2), 190-195.
- Beck, A. T., Brown, G., & Steer, R. A. (1989). Prediction of eventual suicide in psychiatric inpatients by clinical ratings of hopelessness. *J Consult Clin Psychol*, *57*(2), 309-310.
- Beck, A. T., Brown, G. K., Steer, R. A., Dahlsgaard, K. K., & Grisham, J. R. (1999). Suicide ideation at its worst point: a predictor of eventual suicide in psychiatric outpatients. *Suicide Life Threat Behav*, *29*(1), 1-9.
- Beck, A. T., Kovacs, M., & Weissman, A. (1979). Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol*, *47*(2), 343-352.
- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1989). Clinical predictors of eventual suicide: a 5- to 10-year prospective study of suicide attempters. *J Affect Disord*, *17*(3), 203-209.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Beck, J. S., & Newman, C. F. (1993). Hopelessness, depression, suicidal ideation, and clinical diagnosis of depression. *Suicide Life Threat Behav*, *23*(2), 139-145.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Kovacs, M., & Garrison, B. (1985). Hopelessness and eventual suicide: a 10-year prospective study of patients hospitalized with suicidal ideation. *Am J Psychiatry*, *142*(5), 559-563.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Ranieri, W. F. (1988). Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. *J Clin Psychol*, *44*(4), 499-505.
- Beck, A. T., Weissman, A., Lester, D., & Trexler, L. (1974). The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol*, *42*(6), 861-865.
- Beck, A. T., Weissman, A., Lester, D., & Trexler, L. (1976). Classification of suicidal behaviors. II. Dimensions of suicidal intent. *Arch Gen Psychiatry*, *33*(7), 835-837.
- Bellivier, F., Chaste, P., & Malafosse, A. (2004). Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet*, *124B*(1), 87-91.
- Bellivier, F., Golmard, J. L., Henry, C., Leboyer, M., & Schurhoff, F. (2001). Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(5), 510-512.
- Bellivier, F., Leboyer, M., Courtet, P., Buresi, C., Beaufils, B., Samolyk, D., et al. (1998). Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*, *55*(1), 33-37.
- Bellivier, F., Szoke, A., Henry, C., Lacoste, J., Bottos, C., Nosten-Bertrand, M., et al. (2000). Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry*, *48*(4), 319-322.
- Bergen, H. A., Martin, G., Richardson, A. S., Allison, S., & Roeger, L. (2003). Sexual abuse and suicidal behavior: a model constructed from a large community sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *42*(11), 1301-1309.

- Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., & Handelsman, L. (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 36*(3), 340-348.
- Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., et al. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry, 151*(8), 1132-1136.
- Berren, M. R., Hill, K. R., Merikle, E., Gonzalez, N., & Santiago, J. (1994). Serious mental illness and mortality rates. *Hosp Community Psychiatry, 45*(6), 604-605.
- Black, D. W., Warrack, G., & Winokur, G. (1985). Excess mortality among psychiatric patients. The Iowa Record-Linkage Study. *Jama, 253*(1), 58-61.
- Black, D. W., & Winokur, G. (1986). Prospective studies of suicide and mortality in psychiatric patients. *Ann N Y Acad Sci, 487*, 106-113.
- Blair, R. J., Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., & Dolan, R. J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain, 122* (Pt 5), 883-893.
- Blum, R. W., Halcon, L., Beuhring, T., Pate, E., Campell-Forrester, S., & Venema, A. (2003). Adolescent health in the Caribbean: risk and protective factors. *Am J Public Health, 93*(3), 456-460.
- Bocchetta, A., Ardu, R., Burrai, C., Chillotti, C., Quesada, G., & Del Zompo, M. (1998). Suicidal behavior on and off lithium prophylaxis in a group of patients with prior suicide attempts. *J Clin Psychopharmacol, 18*(5), 384-389.
- Borges, G., Walters, E. E., & Kessler, R. C. (2000). Associations of substance use, abuse, and dependence with subsequent suicidal behavior. *Am J Epidemiol, 151*(8), 781-789.
- Brent, D. A. (1986). Overrepresentation of epileptics in a consecutive series of suicide attempters seen at a children's hospital, 1978-1983. *J Am Acad Child Psychiatry, 25*(2), 242-246.
- Brent, D. A., Bridge, J., Johnson, B. A., & Connolly, J. (1996). Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry, 53*(12), 1145-1152.
- Brent, D. A., Johnson, B. A., Perper, J., Connolly, J., Bridge, J., Bartle, S., et al. (1994). Personality disorder, personality traits, impulsive violence, and completed suicide in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 33*(8), 1080-1086.
- Brent, D. A., Oquendo, M., Birmaher, B., Greenhill, L., Kolko, D., Stanley, B., et al. (2002). Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry, 59*(9), 801-807.
- Brent, D. A., Oquendo, M., Birmaher, B., Greenhill, L., Kolko, D., Stanley, B., et al. (2003). Peripubertal suicide attempts in offspring of suicide attempters with siblings concordant for suicidal behavior. *Am J Psychiatry, 160*(8), 1486-1493.
- Brent, D. A., Perper, J. A., Goldstein, C. E., Kolko, D. J., Allan, M. J., Allman, C. J., et al. (1988). Risk factors for adolescent suicide. A comparison of adolescent suicide victims with suicidal inpatients. *Arch Gen Psychiatry, 45*(6), 581-588.
- Brent, D. A., Perper, J. A., Moritz, G., Liotus, L., Schweers, J., Balach, L., et al. (1994). Familial risk factors for adolescent suicide: a case-control study. *Acta Psychiatr Scand, 89*(1), 52-58.
- Brodsky, B. S., Malone, K. M., Ellis, S. P., Dulit, R. A., & Mann, J. J. (1997). Characteristics of borderline personality disorder associated with suicidal behavior. *Am J Psychiatry, 154*(12), 1715-1719.
- Brodsky, B. S., Oquendo, M., Ellis, S. P., Haas, G. L., Malone, K. M., & Mann, J. J. (2001). The relationship of childhood abuse to impulsivity and suicidal behavior in adults with major depression. *Am J Psychiatry, 158*(11), 1871-1877.

- Bronisch, T. (1996). The typology of personality disorders--diagnostic problems and their relevance for suicidal behavior. *Crisis, 17*(2), 55-58.
- Brown, G. K., Henriques, G. R., Sosdjan, D., & Beck, A. T. (2004). Suicide intent and accurate expectations of lethality: predictors of medical lethality of suicide attempts. *J Consult Clin Psychol, 72*(6), 1170-1174.
- Brown, G. K., Steer, R. A., Henriques, G. R., & Beck, A. T. (2005). The internal struggle between the wish to die and the wish to live: a risk factor for suicide. *Am J Psychiatry, 162*(10), 1977-1979.
- Brown, G. L., & Goodwin, F. K. (1986). Cerebrospinal fluid correlates of suicide attempts and aggression. *Ann N Y Acad Sci, 487*, 175-188.
- Brown, G. L., Goodwin, F. K., & Bunney, W. E., Jr. (1982). Human aggression and suicide: their relationship to neuropsychiatric diagnoses and serotonin metabolism. *Adv Biochem Psychopharmacol, 34*, 287-307.
- Buglass, D., & Horton, J. (1974). A scale for predicting subsequent suicidal behaviour. *Br J Psychiatry, 124*(0), 573-578.
- Burvill, P. W., Woodings, T. L., Stenhouse, N. S., & McCall, M. G. (1982). Suicide during 1961-70 migrants in Australia. *Psychol Med, 12*(2), 295-308.
- Calabrese, J. R., Kimmel, S. E., Woynshville, M. J., Rappaport, D. J., Faust, C. J., Thompson, P. A., et al. (1996). Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry, 153*(6), 759-764.
- Cantor, C., & Neulinger, K. (2000). The epidemiology of suicide and attempted suicide among young Australians. *Aust N Z J Psychiatry, 34*(3), 370-387.
- Carlsten, A., Waern, M., Ekedahl, A., & Ranstam, J. (2001). Antidepressant medication and suicide in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf, 10*(6), 525-530.
- Carter, G., Reith, D. M., Whyte, I. M., & McPherson, M. (2005). Repeated self-poisoning: increasing severity of self-harm as a predictor of subsequent suicide. *Br J Psychiatry, 186*, 253-257.
- Cavanagh, J. T., Carson, A. J., Sharpe, M., & Lawrie, S. M. (2003). Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med, 33*(3), 395-405.
- Celeux, G. D., J. (1990). The EM and the SEM algorithms for mixtures: statistical and numerical aspects. *Cahiers CERO, 32*, 135-151.
- Chen, Y. W., & Dilsaver, S. C. (1996). Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry, 39*(10), 896-899.
- Coccaro, E. F. (1992). Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship. *Int Clin Psychopharmacol, 7*(1), 3-12.
- Coccaro, E. F., Siever, L. J., Klar, H. M., Maurer, G., Cochrane, K., Cooper, T. B., et al. (1989). Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry, 46*(7), 587-599.
- Conwell, Y., Rotenberg, M., & Caine, E. D. (1990). Completed suicide at age 50 and over. *J Am Geriatr Soc, 38*(6), 640-644.
- Cooper, S. J., Kelly, C. B., & King, D. J. (1992). 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid and prediction of suicidal behaviour in schizophrenia. *Lancet, 340*(8825), 940-941.
- Cornelius, J. R., Salloum, I. M., Mezzich, J., Cornelius, M. D., Fabrega, H., Jr., Ehler, J. G., et al. (1995). Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism. *Am J Psychiatry, 152*(3), 358-364.

- Coryell, W., Arndt, S., Turvey, C., Endicott, J., Solomon, D., Mueller, T., et al. (2001). Lithium and suicidal behavior in major affective disorder: a case-control study. *Acta Psychiatr Scand*, *104*(3), 193-197.
- Courtet, P., Baud, P., Abbar, M., Boulenger, J. P., Castelnaud, D., Mouthon, D., et al. (2001). Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*, *6*(3), 338-341.
- Courtet, P., Jollant, F., Buresi, C., Castelnaud, D., Mouthon, D., & Malafosse, A. (2005). The monoamine oxidase A gene may influence the means used in suicide attempts. *Psychiatr Genet*, *15*(3), 189-193.
- Courtet, P., Picot, M. C., Bellivier, F., Torres, S., Jollant, F., Michelon, C., et al. (2004). Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biol Psychiatry*, *55*(1), 46-51.
- Cowdry, R. W., & Gardner, D. L. (1988). Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry*, *45*(2), 111-119.
- Cox, B. J., Dorenfeld, D. M., Swinson, R. P., & Norton, G. R. (1994). Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and social phobia. *Am J Psychiatry*, *151*(6), 882-887.
- Crombie, I. K. (1989). Trends in suicide and unemployment in Scotland, 1976-86. *Bmj*, *298*(6676), 782-784.
- Cull, J., & Gill, W. (1982). *Suicide Probability Scale Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Davidson, F., & Philippe, A. (1981). Suicide et tentatives de suicide aujourd'hui (pp. 1-173): Editions INSERM/Doin.
- Davidson, R. J., Putnam, K. M., & Larson, C. L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science*, *289*(5479), 591-594.
- De Hert, M., McKenzie, K., & Peuskens, J. (2001). Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study. *Schizophr Res*, *47*(2-3), 127-134.
- Delorme, R., Golmard, J. L., Chabane, N., Millet, B., Krebs, M. O., Mouren-Simeoni, M. C., et al. (2005). Admixture analysis of age at onset in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*, *35*(2), 237-243.
- Deshaies, G. (1947). *Psychologie du suicide*. Paris: PUF.
- Devries, A. G. (1968). Definition of suicidal behaviors. *Psychol Rep*, *22*(3), 1093-1098.
- Diaz, F. J., Baca-Garcia, E., Diaz-Sastre, C., Garcia Resa, E., Blasco, H., Braquehais Conesa, D., et al. (2003). Dimensions of suicidal behavior according to patient reports. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *253*(4), 197-202.
- Diekstra, R. F. (1996). Epidémiologie du suicide. *Encephale*, *22 Spec No 4*, 15-18.
- Dilsaver, S. C., Chen, Y. W., Swann, A. C., Shoab, A. M., & Krajewski, K. J. (1994). Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry*, *151*(9), 1312-1315.
- Domino, G., Moore, D., Westlake, L., & Gibson, L. (1982). Attitudes toward suicide: a factor analytic approach. *J Clin Psychol*, *38*(2), 257-262.
- Dorpat, T. L. (1963). Evaluation and Management of Suicide Reactions. *Med Times*, *91*, 1212-1218.
- Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T., & Raichle, M. E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*, *12*(9), 3628-3641.
- Dube, S. R., Anda, R. F., Felitti, V. J., Chapman, D. P., Williamson, D. F., & Giles, W. H. (2001). Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide

- throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *Jama*, 286(24), 3089-3096.
- Duberstein, P. R., & Conwell, Y. (1997). Personality disorders and completed suicide: a methodological and conceptual review. *Clin Psychol Sci Pract*, 4, 359-376.
- Duberstein, P. R., Seidlitz, L., & Conwell, Y. (1996). Reconsidering the Role of Hostility in Completed Suicide: a Lifecourse Perspective. In R. Bornstein & J. Masling (Eds.), *Psychoanalytic Perspectives on Developmental Psychology* (pp. 257-323). Washington: American Psychiatric Association.
- Dumais, A., Lesage, A. D., Lalovic, A., Seguin, M., Tousignant, M., Chawky, N., et al. (2005). Is violent method of suicide a behavioral marker of lifetime aggression? *Am J Psychiatry*, 162(7), 1375-1378.
- Durkheim, E. (1897). *Le suicide. Etude de sociologie*. Paris: Alcan.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Conley, R. R., Roberts, R. C., Tamminga, C. A., & Pandey, G. N. (2002). mRNA and protein expression of selective alpha subunits of G proteins are abnormal in prefrontal cortex of suicide victims. *Neuropsychopharmacology*, 27(4), 499-517.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Conley, R. R., Roberts, R. C., Tamminga, C. A., & Pandey, G. N. (2003). Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 60(8), 804-815.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Roberts, R. C., Conley, R. C., Tamminga, C. A., & Pandey, G. N. (2001). Reduced activation and expression of ERK1/2 MAP kinase in the post-mortem brain of depressed suicide subjects. *J Neurochem*, 77(3), 916-928.
- Edgar, P. F., Hooper, A. J., Poa, N. R., & Burnett, J. R. (2007). Violent behavior associated with hypocholesterolemia due to a novel APOB gene mutation. *Mol Psychiatry*, 12(3), 258-263; 221.
- Egeland, J. A., & Sussex, J. N. (1985). Suicide and family loading for affective disorders. *Jama*, 254(7), 915-918.
- Ekselius, L., Lindstrom, E., von Knorring, L., Bodlund, O., & Kullgren, G. (1993). Personality disorders in DSM-III-R as categorical or dimensional. *Acta Psychiatr Scand*, 88(3), 183-187.
- Ellis, T. E. (1988). Classification of suicidal behavior: a review and step toward integration. *Suicide Life Threat Behav*, 18(4), 358-371.
- Ellis, T. E., Berg, R. A., & Franzen, M. D. (1992). Neuropsychological performance and suicidal behavior in adult psychiatric inpatients. *Percept Mot Skills*, 75(2), 639-647.
- Farberow, N., Helig, S., & Litman, R. (1968). *Techniques in crisis intervention: a training manual*. Los Angeles: Suicide Prevention Center.
- Farberow, N., & Shneidman, E. S. (1961). *The cry for help*. New York: McGraw-Hill Book Co Inc.
- Farrer, L. A. (1986). Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *Am J Med Genet*, 24(2), 305-311.
- Fawcett, J., Scheftner, W. A., Fogg, L., Clark, D. C., Young, M. A., Hedeker, D., et al. (1990). Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry*, 147(9), 1189-1194.
- Fedorowicz, V. J., Falissard, B., Foulon, C., Dardennes, R., Divac, S. M., Guelfi, J. D., et al. (2007). Factors associated with suicidal behaviors in a large French sample of inpatients with eating disorders. *Int J Eat Disord*, 40(7), 589-595.
- Fenton, W. S., & McGlashan, T. H. (1991). Natural history of schizophrenia subtypes. I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48(11), 969-977.

- Fenton, W. S., McGlashan, T. H., Victor, B. J., & Blyler, C. R. (1997). Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry*, *154*(2), 199-204.
- FFP. (2000). *La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge*, Paris.
- Frances, R. J., Franklin, J., & Flavin, D. K. (1987). Suicide and alcoholism. *Am J Drug Alcohol Abuse*, *13*(3), 327-341.
- Frank, E., Cyranowski, J. M., Rucci, P., Shear, M. K., Fagiolini, A., Thase, M. E., et al. (2002). Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *59*(10), 905-911.
- Friedman, S., Smith, L., & Fogel, A. (1999). Suicidality in panic disorder: a comparison with schizophrenic, depressed, and other anxiety disorder outpatients. *J Anxiety Disord*, *13*(5), 447-461.
- Frith, C. D., Friston, K., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1991). Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proc Biol Sci*, *244*(1311), 241-246.
- Garlow, S. J., Purselle, D., & Heninger, M. (2005). Ethnic differences in patterns of suicide across the life cycle. *Am J Psychiatry*, *162*(2), 319-323.
- Garrison, C. Z., Lewinsohn, P. M., Marsteller, F., Langhinrichsen, J., & Lann, I. (1991). The assessment of suicidal behavior in adolescents. *Suicide Life Threat Behav*, *21*(3), 217-230.
- Gibbons, R. D., Brown, C. H., Hur, K., Marcus, S. M., Bhaumik, D. K., Erkens, J. A., et al. (2007). Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, *164*(9), 1356-1363.
- Goldberg, J. F., Singer, T. M., & Garno, J. L. (2001). Suicidality and substance abuse in affective disorders. *J Clin Psychiatry*, *62 Suppl 25*, 35-43.
- Golomb, B. A. (1998). Cholesterol and violence: is there a connection? *Ann Intern Med*, *128*(6), 478-487.
- Goodwin, F., & Jamison, K. (1990). *Manic-Depressive Illness*. New York: NY: Oxford University Press.
- Gorwood, P., Bellivier, F., Adès, J., & Leboyer, M. (2000). The DRD2 gene and the risk for alcohol dependence in bipolar patients. *Eur Psychiatry*, *15*(2), 103-108.
- Gould, M. S. (1990). Teenage suicide clusters. *Jama*, *263*(15), 2051-2052.
- Griffith, E. E., & Bell, C. C. (1989). Recent trends in suicide and homicide among blacks. *Jama*, *262*(16), 2265-2269.
- Halbwachs, M. (1930). *Les causes du suicide*. Paris: Alcan.
- Hankoff, L. (1979). Situational categories. In L. Hankoff & B. Einsidler (Eds.), *Suicide: Theory and clinical aspects*. Littleton, Mass.: PSG.
- Harkavy-Friedman, J. M., Kimhy, D., Nelson, E. A., Venarde, D. F., Malaspina, D., & Mann, J. J. (2003). Suicide attempts in schizophrenia: the role of command auditory hallucinations for suicide. *J Clin Psychiatry*, *64*(8), 871-874.
- Harris, E. C., & Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, *170*, 205-228.
- Harris, E. C., & Barraclough, B. (1998). Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry*, *173*, 11-53.
- Hawton, K., Zahl, D., & Weatherall, R. (2003). Suicide following deliberate self-harm: long-term follow-up of patients who presented to a general hospital. *Br J Psychiatry*, *182*, 537-542.
- Heila, H., Isometsa, E. T., Henriksson, M. M., Heikkinen, M. E., Marttunen, M. J., & Lonnqvist, J. K. (1997). Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological

- autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154(9), 1235-1242.
- Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2005). Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 73(2-3), 139-145.
- Henriksson, M. M., Aro, H. M., Marttunen, M. J., Heikkinen, M. E., Isometsa, E. T., Kuoppasalmi, K. I., et al. (1993). Mental disorders and comorbidity in suicide. *Am J Psychiatry*, 150(6), 935-940.
- Henriksson, M. M., Isometsa, E. T., Hietanen, P. S., Aro, H. M., & Lonnqvist, J. K. (1995). Mental disorders in cancer suicides. *J Affect Disord*, 36(1-2), 11-20.
- Henry, C., Van den Bulke, D., Bellivier, F., Etain, B., Rouillon, F., & Leboyer, M. (2003). Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry*, 64(3), 331-335.
- Hilton, S. C., Fellingham, G. W., & Lyon, J. L. (2002). Suicide rates and religious commitment in young adult males in Utah. *Am J Epidemiol*, 155(5), 413-419.
- Hirschfeld, R. M., & Russell, J. M. (1997). Assessment and treatment of suicidal patients. *N Engl J Med*, 337(13), 910-915.
- Hjelmeland, H. (1996). Repetition of parasuicide: a predictive study. *Suicide Life Threat Behav*, 26(4), 395-404.
- Holmes, C. B., & Howard, M. E. (1980). Recognition of suicide lethality factors by physicians, mental health professionals, ministers, and college students. *J Consult Clin Psychol*, 48(3), 383-387.
- Hoptman, M. J., Volavka, J., Johnson, G., Weiss, E., Bilder, R. M., & Lim, K. O. (2002). Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, 52(1), 9-14.
- Horesh, N. (2001). Self-report vs. computerized measures of impulsivity as a correlate of suicidal behavior. *Crisis*, 22(1), 27-31.
- Hoyert, D., Heron, M., Murphy, S., & Kung, H. (2006). Deaths: Final data for 2003. In National Vital Statistics Reports; Apr 19 (Ed.) (Vol. 54). Hyattsville: National Center for Health Statistics.
- Hranilovic, D., Stefulj, J., Furac, I., Kubat, M., Baliija, M., & Jernej, B. (2003). Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims. *Biol Psychiatry*, 54(9), 884-889.
- Hunt, I. M., Robinson, J., Bickley, H., Meehan, J., Parsons, R., McCann, K., et al. (2003). Suicides in ethnic minorities within 12 months of contact with mental health services. National clinical survey. *Br J Psychiatry*, 183, 155-160.
- Ingvar, D. H. (1994). The will of the brain: cerebral correlates of willful acts. *J Theor Biol*, 171(1), 7-12.
- Inskip, H. M., Harris, E. C., & Barraclough, B. (1998). Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 172, 35-37.
- Isacsson, G. (2000). Suicide prevention--a medical breakthrough? *Acta Psychiatr Scand*, 102(2), 113-117.
- Isacsson, G., Bergman, U., & Rich, C. L. (1996). Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressives. *J Affect Disord*, 41(1), 1-8.
- Isacsson, G., Boethius, G., & Bergman, U. (1992). Low level of antidepressant prescription for people who later commit suicide: 15 years of experience from a population-based drug database in Sweden. *Acta Psychiatr Scand*, 85(6), 444-448.
- Isometsa, E. T., Henriksson, M. M., Aro, H. M., Heikkinen, M. E., Kuoppasalmi, K. I., & Lonnqvist, J. K. (1994). Suicide in major depression. *Am J Psychiatry*, 151(4), 530-536.

- Isometsa, E. T., Henriksson, M. M., Aro, H. M., & Lonnqvist, J. K. (1994). Suicide in bipolar disorder in Finland. *Am J Psychiatry*, *151*(7), 1020-1024.
- Isometsa, E. T., Henriksson, M. M., Heikkinen, M. E., Aro, H. M., Marttunen, M. J., Kuoppasalmi, K. I., et al. (1996). Suicide among subjects with personality disorders. *Am J Psychiatry*, *153*(5), 667-673.
- Isometsa, E. T., & Lonnqvist, J. K. (1998). Suicide attempts preceding completed suicide. *Br J Psychiatry*, *173*, 531-535.
- Ivanoff, A., Jang, S., Smyth, N., & Linehan, M. M. (1994). Fewer reasons for staying alive when you are thinking of killing yourself: the Brief Reasons for Living Inventory. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, *16*, 1-13.
- Joe, S., Baser, R. E., Breeden, G., Neighbors, H. W., & Jackson, J. S. (2006). Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts among blacks in the United States. *Jama*, *296*(17), 2112-2123.
- Joe, S., & Kaplan, M. S. (2001). Suicide among African American men. *Suicide Life Threat Behav*, *31 Suppl*, 106-121.
- Johnson, C. F. (2004). Child sexual abuse. *Lancet*, *364*(9432), 462-470.
- Jollant, F., Bellivier, F., Leboyer, M., Astruc, B., Torres, S., Verdier, R., et al. (2005). Impaired decision making in suicide attempters. *Am J Psychiatry*, *162*(2), 304-310.
- Jonsson, E. G., Goldman, D., Spurlock, G., Gustavsson, J. P., Nielsen, D. A., Linnoila, M., et al. (1997). Tryptophan hydroxylase and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms: relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *247*(6), 297-302.
- Josepho, S. A., & Plutchik, R. (1994). Stress, coping, and suicide risk in psychiatric inpatients. *Suicide Life Threat Behav*, *24*(1), 48-57.
- Kamali, M., Oquendo, M. A., & Mann, J. J. (2001). Understanding the neurobiology of suicidal behavior. *Depress Anxiety*, *14*(3), 164-176.
- Kaplan, J. R., Shively, C. A., Fontenot, M. B., Morgan, T. M., Howell, S. M., Manuck, S. B., et al. (1994). Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosom Med*, *56*(6), 479-484.
- Kaplan, M. L., Asnis, G. M., Lipschitz, D. S., & Chorney, P. (1995). Suicidal behavior and abuse in psychiatric outpatients. *Compr Psychiatry*, *36*(3), 229-235.
- Keilp, J. G., Sackeim, H. A., Brodsky, B. S., Oquendo, M. A., Malone, K. M., & Mann, J. J. (2001). Neuropsychological dysfunction in depressed suicide attempters. *Am J Psychiatry*, *158*(5), 735-741.
- Kendell, R., & Jablensky, A. (2003). Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry*, *160*(1), 4-12.
- Kendler, K. S. (1980). The nosologic validity of paranoia (simple delusional disorder). A review. *Arch Gen Psychiatry*, *37*(6), 699-706.
- Kessing, L. V., Sondergard, L., Kvist, K., & Andersen, P. K. (2005). Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry*, *62*(8), 860-866.
- Kessler, R. C., Borges, G., Sampson, N., Miller, M., & Nock, M. K. (2008). The association between smoking and subsequent suicide-related outcomes in the National Comorbidity Survey panel sample. *Mol Psychiatry*.
- Kessler, R. C., Borges, G., & Walters, E. E. (1999). Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(7), 617-626.
- Khan, A., Leventhal, R. M., Khan, S., & Brown, W. A. (2002). Suicide risk in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of the FDA database. *J Affect Disord*, *68*(2-3), 183-190.

- Kim, C. D., Seguin, M., Therrien, N., Riopel, G., Chawky, N., Lesage, A. D., et al. (2005). Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am J Psychiatry*, *162*(5), 1017-1019.
- Kliwer, F., & Ward, R. (1988). Convergence of immigrant suicides rates to those in the destination country. *Am J Epidemiol*, *127*, 640-653.
- Kotler, M., Iancu, I., Efroni, R., & Amir, M. (2001). Anger, impulsivity, social support, and suicide risk in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*, *189*(3), 162-167.
- Kowalchuk, B., & King, J. (1988). *Life Orientation Inventory: a method of assessing suicide risk*. Austin, TX: Pro-ed.
- Kreitman, N. (1977). *Parasuicides*. London: John Wiley & Sons.
- Kupka, R. W., Luckenbaugh, D. A., Post, R. M., Leverich, G. S., & Nolen, W. A. (2003). Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry*, *64*(12), 1483-1494.
- Lambert, M., & Silva, P. (1998). An update on the impact of gun control legislation on suicide. *Psychiatry Q*, *69*, 127-134.
- Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., Jouvent, R., Pauls, D., & Mallet, J. (1998). Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci*, *21*(3), 102-105.
- Lepine, J. P., Chignon, J. M., & Teherani, M. (1991). Suicidal behavior and onset of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(7), 668-669.
- Lepine, J. P., Chignon, J. M., & Teherani, M. (1993). Suicide attempts in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *50*(2), 144-149.
- Lester, D. (1995). The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*, *28*(2), 45-50.
- Lester, D., & Abe, K. (1989). The effect of restricting access to lethal methods for suicide: a study of suicide by domestic gas in Japan. *Acta Psychiatr Scand*, *80*(2), 180-182.
- Levenson, M., & Neuringer, C. (1971). Problem-solving behavior in suicidal adolescents. *J Consult Clin Psychol*, *37*(3), 433-436.
- Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T., Keck, P. E., Jr., McElroy, S. L., et al. (2003). Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry*, *64*(5), 506-515.
- Leverich, G. S., McElroy, S. L., Suppes, T., Keck, P. E., Jr., Denicoff, K. D., Nolen, W. A., et al. (2002). Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry*, *51*(4), 288-297.
- Li, D., & He, L. (2006). Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. *Hum Genet*, *119*(3), 233-240.
- Li, D., & He, L. (2007). Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry*, *12*(1), 47-54.
- Limosin, F., Loze, J. Y., Boni, C., Hamon, M., Ades, J., Rouillon, F., et al. (2005). Male-specific association between the 5-HTTLPR S allele and suicide attempts in alcohol-dependent subjects. *J Psychiatr Res*, *39*(2), 179-182.
- Limosin, F., Loze, J. Y., Philippe, A., Casadebaig, F., & Rouillon, F. (2007). Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, *94*(1-3), 23-28.
- Lin, P. Y., & Tsai, G. (2004). Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, *55*(10), 1023-1030.

- Linehan, M. (1981). Suicidal behaviors questionnaire: University of Washington, Seattle, Washington.
- Linehan, M. M., Goodstein, J. L., Nielsen, S. L., & Chiles, J. A. (1983). Reasons for staying alive when you are thinking of killing yourself: the reasons for living inventory. *J Consult Clin Psychol*, *51*(2), 276-286.
- Linkowski, P., de Maertelaer, V., & Mendlewicz, J. (1985). Suicidal behaviour in major depressive illness. *Acta Psychiatr Scand*, *72*(3), 233-238.
- Linnoila, M., Virkkunen, M., Scheinin, M., Nuutila, A., Rimon, R., & Goodwin, F. K. (1983). Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci*, *33*(26), 2609-2614.
- Lishman, W. (1987). *Organic Psychiatry: The Psychological Consequences of Cerebral Disorders*. Oxford: Blackbell Scientific Publications.
- Lonnqvist, J. K., Henriksson, M. M., Isometsa, E. T., Marttunen, M. J., Heikkinen, M. E., Aro, H. M., et al. (1995). Mental disorders and suicide prevention. *Psychiatry Clin Neurosci*, *49 Suppl 1*, S111-116.
- Lopez, P., Mosquera, F., de Leon, J., Gutierrez, M., Ezcurra, J., Ramirez, F., et al. (2001). Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*, *62*(12), 963-966.
- Luoma, J. B., & Pearson, J. L. (2002). Suicide and marital status in the United States, 1991-1996: is widowhood a risk factor? *Am J Public Health*, *92*(9), 1518-1522.
- MacKinnon, D. F., Zandi, P. P., Cooper, J., Potash, J. B., Simpson, S. G., Gershon, E., et al. (2002). Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, *159*(1), 30-35.
- Mahy, G.E. , Barnett, B. (1997). Mental Health. In *Health conditions in the Caribbean* (pp. 204-220). Washington, D.C.: Pan American Health Organisation.
- Malafosse, A. (2005). Genetics of suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, *133C*(1), 1-2.
- Mann, J. J. (2002). A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med*, *136*(4), 302-311.
- Mann, J. J. (2003). Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci*, *4*(10), 819-828.
- Mann, J. J., & Malone, K. M. (1997). Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry*, *41*(2), 162-171.
- Mann, J. J., Malone, K. M., Diehl, D. J., Perel, J., Cooper, T. B., & Mintun, M. A. (1996). Demonstration in vivo of reduced serotonin responsivity in the brain of untreated depressed patients. *Am J Psychiatry*, *153*(2), 174-182.
- Mann, J. J., Malone, K. M., Nielsen, D. A., Goldman, D., Erdos, J., & Gelernter, J. (1997). Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Psychiatry*, *154*(10), 1451-1453.
- Mann, J. J., McBride, P. A., Malone, K. M., DeMeo, M., & Keilp, J. (1995). Blunted serotonergic responsivity in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology*, *13*(1), 53-64.
- Mann, J. J., Stanley, M., McBride, P. A., & McEwen, B. S. (1986). Increased serotonin₂ and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, *43*(10), 954-959.
- Mann, J. J., Waternaux, C., Haas, G. L., & Malone, K. M. (1999). Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry*, *156*(2), 181-189.
- Manuck, S. B., Flory, J. D., Ferrell, R. E., Dent, K. M., Mann, J. J., & Muldoon, M. F. (1999). Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry*, *45*(5), 603-614.
- Maris, R. W. (2002). Suicide. *Lancet*, *360*(9329), 319-326.

- Marris, R., Berman, A., Maltzberger, J., & Yufit, R. (1992). *Assessment and prediction of suicide*. New York: Guilford Press.
- Marris, R., Berman, A., & Silverman, M. (2000). The theoretical component in suicidology. In *Comprehensive textbook of suicidology* (pp. 26-61). New York: Guilford.
- Martin, G., Bergen, H. A., Richardson, A. S., Roeger, L., & Allison, S. (2004). Sexual abuse and suicidality: gender differences in a large community sample of adolescents. *Child Abuse Negl*, 28(5), 491-503.
- Martinez, M., Khat, M., Leboyer, M., & Clerget-Darpoux, F. (1989). Performance of linkage analysis under misclassification error when the genetic model is unknown. *Genet Epidemiol*, 6(1), 253-258.
- Marusic, A. (2004). Toward a new definition of suicidality? Are we prone to Fregoli's illusion? *Crisis*, 25(4), 145-146.
- Marzuk, P. M., Leon, A. C., Tardiff, K., Morgan, E. B., Stajic, M., & Mann, J. J. (1992). The effect of access to lethal methods of injury on suicide rates. *Arch Gen Psychiatry*, 49(6), 451-458.
- Marzuk, P. M., Tierney, H., Tardiff, K., Gross, E. M., Morgan, E. B., Hsu, M. A., et al. (1988). Increased risk of suicide in persons with AIDS. *Jama*, 259(9), 1333-1337.
- Maser, J. D., Akiskal, H. S., Schettler, P., Scheftner, W., Mueller, T., Endicott, J., et al. (2002). Can temperament identify affectively ill patients who engage in lethal or near-lethal suicidal behavior? A 14-year prospective study. *Suicide Life Threat Behav*, 32(1), 10-32.
- Maxwell, M. (1992). Family Interview for Genetic Studies. In C. N. Branch (Ed.) (NIMH ed.): Intramural Research Program.
- Meehan, P. J., Lamb, J. A., Saltzman, L. E., & O'Carroll, P. W. (1992). Attempted suicide among young adults: progress toward a meaningful estimate of prevalence. *Am J Psychiatry*, 149(1), 41-44.
- Meltzer, H. Y. (1999). The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*, 21(2 Suppl), 106S-115S.
- Meltzer, H. Y., Alphs, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., et al. (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*, 60(1), 82-91.
- Meltzer, H. Y., & Okayli, G. (1995). Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry*, 152(2), 183-190.
- Mendonca, J. D., & Holden, R. R. (1996). Are all suicidal ideas closely linked to hopelessness? *Acta Psychiatr Scand*, 93(4), 246-251.
- Mieczkowski, T. A., Sweeney, J. A., Haas, G. L., Junker, B. W., Brown, R. P., & Mann, J. J. (1993). Factor composition of the Suicide Intent Scale. *Suicide Life Threat Behav*, 23(1), 37-45.
- Miller, I. W., Norman, W. H., Bishop, S. B., & Dow, M. G. (1986). The Modified Scale for Suicidal Ideation: reliability and validity. *J Consult Clin Psychol*, 54(5), 724-725.
- Miller, L. A. (1992). Impulsivity, risk-taking, and the ability to synthesize fragmented information after frontal lobectomy. *Neuropsychologia*, 30(1), 69-79.
- Mitterauer, B., Leibetseder, M., Pritz, W. F., & Sorgo, G. (1988). Comparisons of psychopathological phenomena of 422 manic-depressive patients with suicide-positive and suicide-negative family history. *Acta Psychiatr Scand*, 77(4), 438-442.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-389.
- Morgan, M. A., Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1993). Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*, 163(1), 109-113.

- Moscicki, E. K., O'Carroll, P., Rae, D. S., Locke, B. Z., Roy, A., & Regier, D. A. (1988). Suicide attempts in the Epidemiologic Catchment Area Study. *Yale J Biol Med*, *61*(3), 259-268.
- Mouquet, M., & Bellamy, V. (2006). Suicides et tentatives de suicide en France (pp. 1-8): DREES.
- Muldoon, M. F., Manuck, S. B., & Matthews, K. A. (1990). Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Bmj*, *301*(6747), 309-314.
- Muldoon, M. F., Rossouw, J. E., Manuck, S. B., Glueck, C. J., Kaplan, J. R., & Kaufmann, P. G. (1993). Low or lowered cholesterol and risk of death from suicide and trauma. *Metabolism*, *42*(9 Suppl 1), 45-56.
- Muller-Oerlinghausen, B., Muser-Causemann, B., & Volk, J. (1992). Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord*, *25*(4), 261-269.
- Muller-Oerlinghausen, B., Wolf, T., Ahrens, B., Glaenz, T., Schou, M., Grof, E., et al. (1996). Mortality of patients who dropped out from regular lithium prophylaxis: a collaborative study by the International Group for the Study of Lithium-treated patients (IGSLI). *Acta Psychiatr Scand*, *94*(5), 344-347.
- Muller-Oerlinghausen, B., Wolf, T., Ahrens, B., Schou, M., Grof, E., Grof, P., et al. (1994). Mortality during initial and during later lithium treatment. A collaborative study by the International Group for the Study of Lithium-treated Patients. *Acta Psychiatr Scand*, *90*(4), 295-297.
- Murphy, G. E. (1993). Psychiatric aspects of suicidal behaviour: substance abuse. In K. Hawton & K. van Heeringen (Eds.), *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide* (pp. 135-146). Chichester, England: John Wiley & Sons.
- Murphy, G. E., Wetzel, R. D., Robins, E., & McEvoy, L. (1992). Multiple risk factors predict suicide in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, *49*(6), 459-463.
- Naber, D., & Hippus, H. (1990). The European experience with use of clozapine. *Hosp Community Psychiatry*, *41*(8), 886-890.
- NCIPC (National Center for Injury Prevention and Control). (2000). Web-based injury Statistics Query and Reporting System: Centers for Disease Control and Prevention.
- Neimeyer, R., & MacInnes, W. (1981). Assessing paraprofessional competence with the Suicide Intervention Response Inventory. *Journal of Conseling Psychology*, *28*, 176-179.
- Nelson, E. C., Heath, A. C., Madden, P. A., Cooper, M. L., Dinwiddie, S. H., Buchholz, K. K., et al. (2002). Association between self-reported childhood sexual abuse and adverse psychosocial outcomes: results from a twin study. *Arch Gen Psychiatry*, *59*(2), 139-145.
- Neuringer, C. (1962). Methodological problems in suicide research. *J Consult Psychol*, *26*, 273-278.
- Neuringer, C. (1964). Rigid Thinking in Suicidal Individuals. *J Consult Psychol*, *28*, 54-58.
- New, A. S., Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Goodman, M., Reynolds, D., Mitropoulou, V., et al. (2002). Blunted prefrontal cortical 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Arch Gen Psychiatry*, *59*(7), 621-629.
- Newman, S. C., & Bland, R. C. (1991). Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry*, *36*(4), 239-245.
- Nielsen, D. A., Goldman, D., Virkkunen, M., Tokola, R., Rawlings, R., & Linnoila, M. (1994). Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(1), 34-38.

- Nielsen, D. A., Jenkins, G. L., Stefanisko, K. M., Jefferson, K. K., & Goldman, D. (1997). Sequence, splice site and population frequency distribution analyses of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7. *Brain Res Mol Brain Res*, 45(1), 145-148.
- Nielsen, D. A., Virkkunen, M., Lappalainen, J., Eggert, M., Brown, G. L., Long, J. C., et al. (1998). A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 55(7), 593-602.
- Nierenberg, A. A., Gray, S. M., & Grandin, L. D. (2001). Mood disorders and suicide. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 25, 27-30.
- Nisbet, P. A., Duberstein, P. R., Conwell, Y., & Seidlitz, L. (2000). The effect of participation in religious activities on suicide versus natural death in adults 50 and older. *J Nerv Ment Dis*, 188(8), 543-546.
- Nizard, A., Bourgoin, N., & De Divonne, G. (1998). *Suicide et mal-être social* (Vol. 334): Populations Sociétés.
- Nordstrom, P., Asberg, M., Aberg-Wistedt, A., & Nordin, C. (1995). Attempted suicide predicts suicide risk in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 92(5), 345-350.
- Nordstrom, P., Samuelsson, M., & Asberg, M. (1995). Survival analysis of suicide risk after attempted suicide. *Acta Psychiatr Scand*, 91(5), 336-340.
- Nurnberger, J. I., Jr., Blehar, M. C., Kaufmann, C. A., York-Cooler, C., Simpson, S. G., Harkavy-Friedman, J., et al. (1994). Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry*, 51(11), 849-859; discussion 863-844.
- O'Carroll, P. W., Berman, A. L., Maris, R. W., Moscicki, E. K., Tanney, B. L., & Silverman, M. M. (1996). Beyond the Tower of Babel: a nomenclature for suicidology. *Suicide Life Threat Behav*, 26(3), 237-252.
- Oates, R. K. (2004). Sexual abuse and suicidal behavior. *Child Abuse Negl*, 28(5), 487-489.
- Ohberg, A., Vuori, E., Klaukka, T., & Lonnqvist, J. (1998). Antidepressants and suicide mortality. *J Affect Disord*, 50(2-3), 225-233.
- Ohberg, A., Vuori, E., Ojanpera, I., & Lonnqvist, J. (1996). Alcohol and drugs in suicides. *Br J Psychiatry*, 169(1), 75-80.
- Olfson, M., Marcus, S. C., & Shaffer, D. (2006). Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: A case-control study. *Arch Gen Psychiatry*, 63(8), 865-872.
- Olfson, M., Shaffer, D., Marcus, S. C., & Greenberg, T. (2003). Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 60(10), 978-982.
- OMS. (1992). *Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement. CIM-10*: Masson.
- Oquendo, M. A., Kamali, M., Ellis, S. P., Grunebaum, M. F., Malone, K. M., Brodsky, B. S., et al. (2002). Adequacy of antidepressant treatment after discharge and the occurrence of suicidal acts in major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry*, 159(10), 1746-1751.
- Oquendo, M. A., Placidi, G. P., Malone, K. M., Campbell, C., Keilp, J., Brodsky, B., et al. (2003). Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60(1), 14-22.
- Oquendo, M. A., Waternaux, C., Brodsky, B., Parsons, B., Haas, G. L., Malone, K. M., et al. (2000). Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord*, 59(2), 107-117.

- Orbach, I., Feshbach, S., Carlson, G., Glaubman, H., & Gross, Y. (1983). Attraction and repulsion by life and death in suicidal and in normal children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 51*, 661-670.
- Orbach, I., Milstein, I., Har-Even, D., Apter, A., Tiano, S., & Elizur, A. (1991). A Multi-Attitude Suicide Tendency Scale for Adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 3*, 398-404.
- Ordway, G. A., Widdowson, P. S., Smith, K. S., & Halaris, A. (1994). Agonist binding to alpha 2-adrenoceptors is elevated in the locus coeruleus from victims of suicide. *J Neurochem, 63*(2), 617-624.
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry, 62*(3), 247-253.
- Pandey, G. N., Dwivedi, Y., Pandey, S. C., Conley, R. R., Roberts, R. C., & Tamminga, C. A. (1997). Protein kinase C in the postmortem brain of teenage suicide victims. *Neurosci Lett, 228*(2), 111-114.
- Pandey, G. N., Pandey, S. C., Janicak, P. G., Marks, R. C., & Davis, J. M. (1990). Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry, 28*(3), 215-222.
- Paykel, E. S., Prusoff, B. A., & Myers, J. K. (1975). Suicide attempts and recent life events. A controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry, 32*(3), 327-333.
- Pericak-Vance, M. A., Yamaoka, L. H., Haynes, C. S., Speer, M. C., Haines, J. L., Gaskell, P. C., et al. (1988). Genetic linkage studies in Alzheimer's disease families. *Exp Neurol, 102*(3), 271-279.
- Perroud, N., Baud, P., Preisig, M., Etain, B., Bellivier, F., Favre, S., et al. (2007). Social phobia is associated with suicide attempt history in bipolar inpatients. *Bipolar Disord, 9*(7), 713-721.
- Phillips, M. R., Li, X., & Zhang, Y. (2002). Suicide rates in China, 1995-99. *Lancet, 359*(9309), 835-840.
- Plunkett, A., O'Toole, B., Swanston, H., Oates, R. K., Shrimpton, S., & Parkinson, P. (2001). Suicide risk following child sexual abuse. *Ambul Pediatr, 1*(5), 262-266.
- Pokorny, A. (1974). A scheme for classifying suicidal behaviors. In Lettieri (Ed.), *The prediction of suicide*. Philadelphia: Charles Press.
- Pollock, L. R., & Williams, J. M. (1998). Problem solving and suicidal behavior. *Suicide Life Threat Behav, 28*(4), 375-387.
- Power, K. G., Cooke, D. J., & Brooks, D. N. (1985). Life stress, medical lethality, and suicidal intent. *Br J Psychiatry, 147*, 655-659.
- Preuss, U. W., Koller, G., Soyka, M., & Bondy, B. (2001). Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample. *Biol Psychiatry, 50*(8), 636-639.
- Preuss, U. W., Schuckit, M. A., Smith, T. L., Danko, G. P., Bucholz, K. K., Hesselbrock, M. N., et al. (2003). Predictors and correlates of suicide attempts over 5 years in 1,237 alcohol-dependent men and women. *Am J Psychiatry, 160*(1), 56-63.
- Prien, R. F., Klett, C. J., & Caffey, E. M., Jr. (1974). Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *Am J Psychiatry, 131*(2), 198-203.
- Quenard, O., & Rolland, J. (1982). Aspects cliniques et état de crise suicidaire. In *Suicide et conduites suicidaires. Aspects cliniques et institutionnels* (pp. 13-47). Paris: Masson.
- Raine, A., Meloy, J. R., Bihrlé, S., Stoddard, J., LaCasse, L., & Buchsbaum, M. S. (1998). Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. *Behav Sci Law, 16*(3), 319-332.

- Rampling, D. (1978). Aggression: a paradoxical response to tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry*, *135*(1), 117-118.
- Range, L. M., & Knott, E. C. (1997). Twenty suicide assessment instruments: evaluation and recommendations. *Death Stud*, *21*(1), 25-58.
- Reynolds, W. (1987). *Suicide Ideation Questionnaire: Professional Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Rihmer, Z., Appleby, L., Rihmer, A., & Belso, N. (2000). Decreasing suicide in Hungary. *Br J Psychiatry*, *177*, 84.
- Rihmer, Z., & Kiss, K. (2002). Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord*, *4 Suppl 1*, 21-25.
- Rihmer, Z., & Pestalicy, P. (1999). Bipolar II disorder and suicidal behavior. *The Psychiatric Clinics of North America*, *22*(3), 667-673, ix-x.
- Risch, N., & Botstein, D. (1996). A manic depressive history. *Nat Genet*, *12*(4), 351-353.
- Robins, E., & Guze, S. B. (1970). Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *126*(7), 983-987.
- Rogers, R. D., Everitt, B. J., Baldacchino, A., Blackshaw, A. J., Swainson, R., Wynne, K., et al. (1999). Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, *20*(4), 322-339.
- Rosen, D. H. (1976). The serious suicide attempt. Five-year follow-up study of 886 patients. *Jama*, *235*(19), 2105-2109.
- Rouillon, F., Phillips, R., Serrurier, D., Ansart, E., & Gerard, M. J. (1989). Rechutes de dépression unipolaire et efficacité de la maprotiline. *Encephale*, *15*(6), 527-534.
- Rourke, B. P., Young, G. C., & Leenaars, A. A. (1989). A childhood learning disability that predisposes those afflicted to adolescent and adult depression and suicide risk. *J Learn Disabil*, *22*(3), 169-175.
- Roy, A. (1983). Family history of suicide. *Arch Gen Psychiatry*, *40*(9), 971-974.
- Roy, A. (2001). Childhood trauma and hostility as an adult: relevance to suicidal behavior. *Psychiatry Res*, *102*(1), 97-101.
- Roy, A. (2004a). Family history of suicidal behavior and earlier onset of suicidal behavior. *Psychiatry Res*, *129*(2), 217-219.
- Roy, A. (2004b). Relationship of childhood trauma to age of first suicide attempt and number of attempts in substance dependent patients. *Acta Psychiatr Scand*, *109*(2), 121-125.
- Roy, A., De Jong, J., & Linnoila, M. (1989). Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. A 5-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, *46*(7), 609-612.
- Roy, A., & Janal, M. (2005). Family history of suicide, female sex, and childhood trauma: separate or interacting risk factors for attempts at suicide? *Acta Psychiatr Scand*, *112*(5), 367-371.
- Roy, A., Lamparski, D., DeJong, J., Moore, V., & Linnoila, M. (1990). Characteristics of alcoholics who attempt suicide. *Am J Psychiatry*, *147*(6), 761-765.
- Roy, A., & Linnoila, M. (1986). Alcoholism and suicide. *Suicide Life Threat Behav*, *16*(2), 244-273.
- Roy, A., & Segal, N. L. (2001). Suicidal behavior in twins: a replication. *J Affect Disord*, *66*(1), 71-74.
- Roy, A., Segal, N. L., Centerwall, B. S., & Robinette, C. D. (1991). Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(1), 29-32.
- Roy, A., Segal, N. L., & Sarchiapone, M. (1995). Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry*, *152*(7), 1075-1076.

- Schmidt, E. H., O'Neal, P., & Robins, E. (1954). Evaluation of suicide attempts as guide to therapy: clinical and follow-up study of one hundred nine patients. *J Am Med Assoc*, *155*(6), 549-557.
- Schmidtke, A., & Hafner, H. (1988). The Werther effect after television films: new evidence for an old hypothesis. *Psychol Med*, *18*(3), 665-676.
- Schotte, D. E., & Clum, G. A. (1987). Problem-solving skills in suicidal psychiatric patients. *J Consult Clin Psychol*, *55*(1), 49-54.
- Schou, M. (1998). The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians. *J Affect Disord*, *50*(2-3), 253-259.
- Schulsinger, F., Kety, S., Rosenthal, D., & Wender, P. (1979). A family study of suicide. In M. Schou & S. E. (Eds.), *Origins, Prevention and Treatment of Affective Disorders* (pp. 277-287). Orlando, Fla: Academic Press Inc.
- Schurhoff, F., Golmard, J. L., Szoke, A., Bellivier, F., Berthier, A., Meary, A., et al. (2004). Admixture analysis of age at onset in schizophrenia. *Schizophr Res*, *71*(1), 35-41.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, *59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57.
- Shneidman, E. S. (1968). Classification of suicidal phenomena. *Bulletin of suicidology*, 1-9.
- Shneidman, E. S. (1969). Suicide, lethality, and the psychological autopsy. *Int Psychiatry Clin*, *6*(2), 225-250.
- Shneidman, E. S. (1992). Rational suicide and psychiatric disorders. *N Engl J Med*, *326*(13), 889-890.
- Silverman, M. M. (2006). The language of suicidology. *Suicide Life Threat Behav*, *36*(5), 519-532.
- Simon, O. R., Swann, A. C., Powell, K. E., Potter, L. B., Kresnow, M. J., & O'Carroll, P. W. (2001). Characteristics of impulsive suicide attempts and attempters. *Suicide Life Threat Behav*, *32*(1 Suppl), 49-59.
- Simpson, S. G., & Jamison, K. R. (1999). The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*, *60 Suppl 2*, 53-56; discussion 75-56, 113-116.
- Skegg, K. (2005). Self-harm. *Lancet*, *366*(9495), 1471-1483.
- Smith, K., Conroy, R. W., & Ehler, B. D. (1984). Lethality of suicide attempt rating scale. *Suicide Life Threat Behav*, *14*(4), 215-242.
- Soloff, P. H., Lis, J. A., Kelly, T., Cornelius, J., & Ulrich, R. (1994). Risk factors for suicidal behavior in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, *151*(9), 1316-1323.
- Speechley, M., & Stavrakys, K. M. (1991). The adequacy of suicide statistics for use in epidemiology and public health. *Can J Public Health*, *82*(1), 38-42.
- Spirito, A., Sterling, C. M., Donaldson, D. L., & Arrigan, M. E. (1996). Factor analysis of the suicide intent scale with adolescent suicide attempters. *J Pers Assess*, *67*(1), 90-101.
- Stanley, M., & Mann, J. J. (1983). Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet*, *1*(8318), 214-216.
- Statham, D. J., Heath, A. C., Madden, P. A., Bucholz, K. K., Bierut, L., Dinwiddie, S. H., et al. (1998). Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med*, *28*(4), 839-855.
- Stein, D. J., Hollander, E., & Liebowitz, M. R. (1993). Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *5*(1), 9-17.
- Strack, S. (2001). Occupation and suicide. *Soc Sci*, *82*, 384-396.
- Strakowski, S. M., McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr., & West, S. A. (1996). Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, *153*(5), 674-676.

- Suokas, J., & Lonnqvist, J. (1995). Suicide attempts in which alcohol is involved: a special group in general hospital emergency rooms. *Acta Psychiatr Scand*, *91*(1), 36-40.
- Suominen, K., Isometsa, E., Suokas, J., Haukka, J., Achte, K., & Lonnqvist, J. (2004). Completed suicide after a suicide attempt: a 37-year follow-up study. *Am J Psychiatry*, *161*(3), 562-563.
- Suominen, K. H., Isometsa, E. T., Henriksson, M. M., Ostamo, A. I., & Lonnqvist, J. K. (2000). Suicide attempts and personality disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *102*(2), 118-125.
- Suppes, T., McElroy, S. L., Gilbert, J., Dessain, E. C., & Cole, J. O. (1992). Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry*, *32*(3), 270-280.
- Swann, A. C., Dougherty, D. M., Pazzaglia, P. J., Pham, M., Steinberg, J. L., & Moeller, F. G. (2005). Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, *162*(9), 1680-1687.
- Tejedor, M. C., Diaz, A., Castillon, J. J., & Pericay, J. M. (1999). Attempted suicide: repetition and survival--findings of a follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, *100*(3), 205-211.
- Thies-Flechtner, K., Muller-Oerlinghausen, B., Seibert, W., Walther, A., & Greil, W. (1996). Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. Data from a randomized prospective trial. *Pharmacopsychiatry*, *29*(3), 103-107.
- Tiihonen, J., Lonnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Tanskanen, A., & Haukka, J. (2006). Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry*, *63*(12), 1358-1367.
- Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2000). Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry*, *61 Suppl 9*, 97-104.
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., Floris, G., Silvetti, F., & Tohen, M. (1998). Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry*, *59*(8), 405-414.
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., Minnai, G. P., Salis, P., Scamonatti, L., et al. (1999). Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. *J Clin Psychiatry*, *60 Suppl 2*, 63-69; discussion 75-66, 113-116.
- Tondo, L., Jamison, K. R., & Baldessarini, R. J. (1997). Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann NY Acad Sci*, *836*, 339-351.
- Traskman, L., Asberg, M., Bertilsson, L., & Sjostrand, L. (1981). Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry*, *38*(6), 631-636.
- Tsai, S. J., Hong, C. J., & Wang, Y. C. (1999). Tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and suicidal behaviors. *Neuroreport*, *10*(18), 3773-3775.
- Tsai, S. Y., Lee, J. C., & Chen, C. C. (1999). Characteristics and psychosocial problems of patients with bipolar disorder at high risk for suicide attempt. *J Affect Disord*, *52*(1-3), 145-152.
- Tsuang, M. T. (1983). Risk of suicide in the relatives of schizophrenics, manics, depressives, and controls. *J Clin Psychiatry*, *44*(11), 396-397, 398-400.
- Van Heeringen, C., & Marusic, A. (2003). Understanding the suicidal brain. *Br J Psychiatry*, *183*, 282-284.
- Van Praag, H. M. (1991). Serotonergic dysfunction and aggression control. *Psychol Med*, *21*(1), 15-19.
- Van Praag, H. M. (2002). Why has the antidepressant era not shown a significant drop in suicide rates? *Crisis*, *23*(2), 77-82.

- Verkes, R. J., Van der Mast, R. C., Hengeveld, M. W., Tuyl, J. P., Zwinderman, A. H., & Van Kempen, G. M. (1998). Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. *Am J Psychiatry*, *155*(4), 543-547.
- Vieta, E., Benabarre, A., Colom, F., Gasto, C., Nieto, E., Otero, A., et al. (1997). Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis*, *185*(6), 407-409.
- Vincze, I., Perroud, N., Buresi, C., Baud, P., Bellivier, F., Etain, B., et al. (2008). Association between brain-derived neurotrophic factor gene and a severe form of bipolar disorder, but no interaction with the serotonin transporter gene. *Bipolar Disord*, *10*(5), 580-587.
- Virkkunen, M., De Jong, J., Bartko, J., & Linnoila, M. (1989). Psychobiological concomitants of history of suicide attempts among violent offenders and impulsive fire setters. *Arch Gen Psychiatry*, *46*(7), 604-606.
- Wagner, B. M., Wong, S. A., & Jobes, D. A. (2002). Mental health professionals' determinations of adolescent suicide attempts. *Suicide Life Threat Behav*, *32*(3), 284-300.
- Walbran, B., Macmahon, B., & Bailey, A. E. (1965). Suicide and Unemployment in Pennsylvania, 1954-1961. *Arch Environ Health*, *10*, 11-15.
- Walker, A. M., Lanza, L. L., Arellano, F., & Rothman, K. J. (1997). Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*, *8*(6), 671-677.
- Weisman, A. D., & Worden, J. W. (1972). Risk-rescue rating in suicide assessment. *Arch Gen Psychiatry*, *26*(6), 553-560.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Greenwald, S., Hwu, H. G., Joyce, P. R., et al. (1999). Prevalence of suicide ideation and suicide attempts in nine countries. *Psychol Med*, *29*(1), 9-17.
- Wender, P. H., Kety, S. S., Rosenthal, D., Schulsinger, F., Ortmann, J., & Lunde, I. (1986). Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *43*(10), 923-929.
- Wetzel, R. D. (1977). Factor structure of Beck's Suicide Intent Scales. *Psychol Rep*, *40*(1), 295-302.
- Wetzel, R. D., Margulies, T., Davis, R., & Karam, E. (1980). Hopelessness, depression, and suicide intent. *J Clin Psychiatry*, *41*(5), 159-160.
- Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychol Bull*, *121*(3), 331-354.
- Yen, F. C., Hong, C. J., Hou, S. J., Wang, J. K., & Tsai, S. J. (2003). Association study of serotonin transporter gene VNTR polymorphism and mood disorders, onset age and suicide attempts in a Chinese sample. *Neuropsychobiology*, *48*(1), 5-9.
- Yerevanian, B. I., Koek, R. J., & Mintz, J. (2003). Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. *J Affect Disord*, *73*(3), 223-228.
- Ystgaard, M., Hestetun, I., Loeb, M., & Mehlum, L. (2004). Is there a specific relationship between childhood sexual and physical abuse and repeated suicidal behavior? *Child Abuse Negl*, *28*(8), 863-875.
- Zung, W. (1974). Index of Potential Suicide (IPS): A rating scale for suicide prevention. In A. Beck, H. Resnik & D. Lettieri (Eds.), *The prediction of suicide* (pp. 221-249): Charles Press.