

COMMUNICATION

Cinquante ans de recherche sur les causes du suicide : où en sommes-nous ?

MOTS-CLÉS : SUICIDE. FACTEURS DE RISQUE. TROUBLES MENTAUX. STRESS PSYCHOLOGIQUE. POPULATIONS VULNÉRABLES. NEUROBIOLOGIE. GÉNÉTIQUE. NEUROSCIENCES COGNITIVES

Fifty years of research on the causes of suicide: where are we?

KEY-WORDS: SUICIDE. RISK FACTORS. MENTAL DISORDERS. STRESS, PSYCHOLOGICAL. VULNERABLE POPULATIONS. NEUROBIOLOGY. GENETICS. COGNITIVE NEUROSCIENCE

Fabrice JOLLANT *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de l'article.

RÉSUMÉ

Plus de huit cent mille personnes décèdent de suicide chaque année dans le monde et dix à vingt fois plus tentent de se suicider. Au cours des cinquante dernières années, des progrès notables mais insuffisants ont été réalisés dans notre connaissance des facteurs de risque suicidaire. Il est ainsi aujourd'hui admis que des facteurs de stress tels que les événements de vie difficiles récents (problèmes interpersonnels par exemple) ou la maladie mentale augmentent le risque suicidaire chez des personnes vulnérables. Cette vulnérabilité peut être en lien avec des facteurs développementaux et génétiques telles que des maltraitances dans l'enfance ou une histoire familiale de suicide, des traits de personnalité comme la propension à l'agressivité et l'impulsivité, ou des traits biochimiques tels qu'un dysfonctionnement du système sérotoninergique ou une hyperréactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Des données récentes issues des neurosciences cognitives suggèrent en outre que certains déficits affectant la perception des signaux sociaux, la régulation de la douleur psychologique ou la prise de décision contribuent, à côté d'autres perturbations cognitives, au déclenchement de la crise suicidaire, puis au risque de passage à l'acte. Ces déficits ont été associés, chez des

* Université Paris Descartes & CH Sainte-Anne, Paris ; e-mail : fabrice.jollant@parisdescartes.fr

Tirés à part : Professeur Fabrice JOLLANT, CH Sainte-Anne, Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME), 100 rue de la Santé 75674 Paris cedex 14.

Article reçu le 27 décembre 2017 et accepté le 26 mars 2018

patients comme chez des apparentés, au dysfonctionnement d'un réseau de régions cérébrales incluant le cortex préfrontal dorsal et ventral, et certains noyaux sous-corticaux notamment. Ces résultats ouvrent des perspectives de redéfinition phénotypique et de prise en charge nouvelles de ces actes pluriels et complexes.

SUMMARY

More than eight hundred thousand people die of suicide every year in the world and ten to twenty times more attempt suicide. Over the last fifty years, notable but insufficient progress has been made in our knowledge of suicidal risk factors. It is now recognized that stressors such as recent negative life events (interpersonal problems for example) or mental illness increase the risk of suicide in vulnerable people. This vulnerability may be related to developmental and genetic factors such as child abuse or a family history of suicide, personality traits such as propensity to aggression or impulsiveness, or biochemical traits, such as dysfunction of the serotonergic system or hyper-responsiveness of the hypothalamic-pituitary axis. Recent evidence from cognitive neuroscience also suggests that some deficits in social signal perception, psychological pain regulation, or decision-making contribute, along with other cognitive disturbances, to triggering the suicidal crisis and facilitating the acting out. These deficits have been associated, in patients as in relatives, with a dysfunctional network of brain regions, including in particular the dorsal and ventral prefrontal cortex, and subcortical nuclei. These results open perspectives of phenotypic redefinition and new management of these plural and complex acts.

INTRODUCTION

Chaque année, 800 000 personnes décèdent de suicide dans le monde, soit une personne toutes les 40 secondes [1]. De fait, le suicide cause de nos jours plus de décès que les guerres, actes terroristes et homicides réunis. En France, environ 10 000 personnes décèdent de suicide chaque année, soit une prévalence autour de 15 pour 100 000 habitants [2]. Bien qu'en légère baisse ces dernières années, cette prévalence reste supérieure à la moyenne européenne [2]. Le suicide, acte infligé par le sujet lui-même et ayant conduit à sa propre mort, ne représente en réalité qu'une partie d'un spectre plus large de comportements. Ainsi, les tentatives de suicide, actes réalisés avec une certaine intention de mourir mais n'ayant pas conduit à la mort sont 10 à 20 fois plus fréquentes que le suicide abouti, et dans le même temps, le facteur de risque clinique le plus fort de décès ultérieur par suicide [3]. Les idées suicidaires, quant à elles, ont une prévalence sur les 12 derniers mois de 5 % des personnes âgées de 15 à 75 ans en France [2]. Le suicide touche les hommes comme les femmes (avec toutefois 3 fois plus de suicides aboutis chez les hommes, et 3 fois plus de tentatives chez les femmes ; en partie en lien avec un choix de moyens suicidaires différents) et tous les âges, essentiellement à partir de l'adolescence. On retrouve le plus grand nombre absolu de suicides chez les adultes d'âge moyen, les plus forts taux de suicide chez les personnes âgées de plus de 75 ans, et le suicide est la seconde cause de mortalité après les accidents chez les adolescents et les moins de

25 ans dans le monde [2, 4]. Les comportements suicidaires coutent à la société française 10 milliards d'euros par an. Chaque suicide est un drame humain, une perte tragique et incompréhensible pour l'entourage, une mort couteuse et évitable pour la société.

Cet article se propose de résumer les connaissances actuelles et de mettre en lumière de nouvelles pistes de recherche des causes des comportements suicidaires.

FACTEURS DE RISQUE SUICIDAIRE SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

Force est de constater que cet acte, qui soulève la seule question philosophique vraiment sérieuse selon Albert Camus [5], nous ne le comprenons pas bien. Bien sûr, il est facile de penser que telle personne s'est suicidée car elle n'était pas heureuse en mariage, ou que telle autre s'est donnée la mort lorsqu'elle a perdu son emploi. Les données scientifiques, notamment celles issues des études post-mortem de type autopsies psychologiques, confirment d'ailleurs l'association de ces *événements de vie récents et difficiles* et du suicide [6] : il s'agit en premier lieu des conflits interpersonnels, suivis de la séparation, des problèmes légaux, de la perte d'un être cher, des difficultés financières, de la perte d'emploi, et de la maladie physique. On peut souligner aussi le harcèlement scolaire chez l'adolescent, ou le changement de résidence chez le sujet âgé. Pourtant, une lecture basée uniquement sur les événements de vie récents pose problème. Si seul l'évènement importait, on devrait compter bien plus de morts dans notre pays quand 3 millions de personnes sont au chômage et un mariage sur deux finit en divorce. D'autres explications doivent être recherchées.

Le second grand facteur explicatif, c'est la *maladie mentale*. Les études d'autopsie psychologique ont clairement établi que plus de 90 % des personnes décédées de suicide souffraient d'une maladie mentale sévère identifiable, au premier rang desquelles la dépression, le trouble bipolaire, la schizophrénie, les addictions, les troubles des conduites alimentaires et certains troubles de personnalité marqués par l'impulsivité et l'agressivité (personnalités borderline, antisociale par ex.) [3]. Le risque s'accroît avec le nombre de maladies mentales. Par ailleurs, le traitement efficace de la maladie mentale, notamment de la dépression, réduit de manière significative le risque suicidaire [7]. Dans le même temps, les études longitudinales soulignent que moins de 10 % des personnes avec une maladie mentale sévère se suicident et moins de 50 % réalisent une tentative de suicide, suggérant que la maladie mentale pourrait être une condition certes nécessaire au passage à l'acte mais non suffisante. La compréhension des actes suicidaires nécessite donc de se projeter au-delà de la maladie mentale, tout en gardant en tête son importance dans la genèse du processus suicidaire.

Deux autres grands facteurs de risque doivent être discutés ici, facteurs qui ne sont pas retrouvés chez tous les suicidants et suicidés, mais qui concernent toutefois un nombre important de personnes et représentent une piste de compréhension de

certains suicides. Tout d'abord, les personnes qui se suicident ont plus souvent une *histoire familiale de suicide* [8]. Les études de jumeaux et d'adoption ont par ailleurs mis en évidence une héritabilité des conduites suicidaires estimée à 20 % pour ce qui est spécifique au suicide et 30 % supplémentaires pour l'héritabilité des troubles mentaux associés comme la dépression. Ces études suggèrent donc que l'agrégation familiale du suicide est i) en partie génétique et ii) en partie distincte de la transmission des maladies mentales. Par ailleurs, cette transmission du risque suicidaire semble suivre la transmission de certains traits de personnalité comme la tendance à *l'impulsivité et l'agressivité*. Certains traits seraient donc transmis dans certaines familles, traits augmentant à leur tour le risque d'acte suicidaire. D'autre part, de 10 à 40 % des personnes décédées de suicide avaient vécu une histoire de *maltraitements dans l'enfance* [9]. Ces événements négatifs précoces sont susceptibles de perturber le développement cognitif et émotionnel de nombreux sujets les ayant vécu, par exemple via un style d'attachement insécure, anxieux et évitant, ou des difficultés de régulation des émotions et du contrôle des impulsions, processus augmentant par la suite le risque suicidaire à l'adolescence et l'âge adulte. Certains *facteurs développementaux*, génétiques ou environnementaux précoces, augmentent donc le risque suicidaire de manière significative.

Nous rappellerons enfin qu'une *histoire personnelle de tentative de suicide* est un facteur de risque majeur de décès ultérieur par suicide [3], et que le *sexe masculin* est un facteur de risque déterminant de suicide abouti (vs. tentative de suicide pour les femmes). D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence que nous ne développerons pas ici (par exemple, développement fœtal insuffisant, maladie physique douloureuse, exposition à un suicide d'un proche, traumatisme crânien) [3].

Une revue récente de la littérature souligne que les cinquante dernières années ont vu une augmentation exponentielle de la recherche sur les conduites suicidaires, c'est une bonne nouvelle [10]. Nous connaissons sans aucun doute mieux les conduites suicidaires que par le passé bien que de nombreuses idées reçues persistent, même dans le milieu médical. Toutefois, les trois quarts de ces études ont mis en évidence les mêmes facteurs de risque cliniques et sociodémographiques, sans améliorer la taille d'effet des associations, ni la capacité de ces facteurs à prédire le suicide, les tentatives de suicide ou les idées suicidaires. Il est aujourd'hui important de construire sur cette connaissance solide mais insuffisante. L'utilisation de nouveaux outils et modèles s'impose.

NEUROBIOLOGIE DES CONDUITES SUICIDAIRES

Une première tentative de compléter sur le plan neurobiologique les approches sociologiques, cliniques ou psychologiques du suicide a émergé dans les années soixante-dix. Marie Asberg et collègues au Karolinska Institute de Stockholm mettent en évidence un taux bas de 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid), le principal métabolite de la *sérotinine*, dans le liquide céphalorachidien de personnes déprimées ayant réalisé une tentative de suicide violente (arme blanche, arme à feu,

saut d'une hauteur, immolation, etc.) [11]. Cette étude suggère en outre qu'un taux bas de 5-HIAA pourrait être un facteur prédictif de suicide ultérieur, ce que confirme plus tard une méta-analyse avec un Odd Ratio autour de 4.5 [12]. Le lien entre sérotonine et conduites suicidaires a été confirmé par de nombreuses études utilisant différentes approches (imagerie, génétique) [13]. Il est suggéré que le dysfonctionnement du système sérotoninergique pourrait affecter de nombreuses fonctions cérébrales (voir plus bas), et au final conduire à des comportements marqués par une difficulté de régulation des émotions et une tendance aux réponses impulsives et agressives dans un contexte de stress. Il est intéressant de savoir que chez les primates non humains, un taux bas de 5-HIAA est également associé à plus d'impulsivité et d'agressivité dès l'adolescence [14] et une mortalité plus précoce [15]. En outre, les marqueurs sérotoninergiques, chez l'humain comme le primate, montrent une relative stabilité temporelle entre les individus [16], suggérant que le dysfonctionnement de ce système pourrait constituer un trait biochimique et ainsi être à l'origine d'une vulnérabilité persistante.

Une seconde grande altération neurobiologique associée au risque suicidaire est l'absence de freination du *système hypothalamo-hypophysaire* par la dexaméthasone, un signe de dysrégulation de ce système majeur du stress [12]. Les personnes à risque suicidaire seraient donc caractérisées par une réponse au stress excessive et difficilement contrôlable face aux événements de vie négatifs. Récemment, une étude post-mortem a montré que les personnes décédées de suicide et ayant vécu des maltraitements dans l'enfance avaient une expression du gène du récepteur aux glucocorticoïdes diminuée et un niveau de méthylation de la région promotrice de ce gène augmentée dans l'hippocampe [17]. L'hypothèse est que ces adversités précoces pourraient avoir, par des mécanismes épigénétiques persistants et stables, perturbé l'inhibition par l'hippocampe de l'axe hypothalamo-hypophysaire et rendu par conséquent ces personnes particulièrement sensibles au stress. Il est à noter que ces perturbations n'étaient pas retrouvées chez des personnes suicidées n'ayant pas vécu de maltraitements dans l'enfance, suggérant que les mécanismes physiopathologiques conduisant au suicide pourraient être différents selon l'existence ou pas de maltraitements dans l'enfance.

D'autres pistes neurobiologiques sont actuellement à l'étude comme celle des facteurs de l'inflammation, le système de réponse au stress des polyamines, les systèmes de neurotransmission glutamatergiques et GABA, ou un dysfonctionnement des cellules gliales et astrocytaires [51].

Ces résultats sont sans application pratique pour le moment mais ils établissent un cadre conceptuel nouveau et permettent de nouvelles hypothèses de travail.

MODÈLE STRESS-VULNÉRABILITÉ DES CONDUITES SUICIDAIRES

Les résultats brièvement présentés plus haut, et d'autres, ont permis de modéliser les conduites suicidaires et d'abord de les concevoir comme des entités pathologiques à

part, et non plus comme de « simples » complications des pathologies psychiatriques sévères. D'autre part, si de nombreux modèles des conduites suicidaires existent [18-20], tous suggèrent peu ou prou que ces actes résultent d'une *vulnérabilité individuelle* préexistante, révélée par certains traits de personnalité et traits biochimiques, et générée par différents types de facteurs développementaux (par ex. maltraitements dans l'enfance) et génétiques. La vulnérabilité au long cours explique le risque de récurrence de ces actes. A l'occasion des aléas de la vie, des facteurs de stress interagiraient alors avec cette vulnérabilité. Dans ce classique *modèle médical stress-vulnérabilité*, les stress comprennent à la fois les événements de vie négatifs récents mais aussi la prise d'alcool et de substances, la dépression ou tout état psychopathologique aigu.

Ce processus interactif morbide faciliterait ainsi le déroulement de la *crise suicidaire* de son déclenchement dans des conditions de stress à son aboutissement potentiel, l'acte suicidaire, en passant par les idées suicidaires. L'acte peut être létal ou pas en fonction de nombreux facteurs, notamment le sexe, le degré d'intention suicidaire et le niveau d'ambivalence, la disponibilité d'un moyen létal et la connaissance du potentiel létal du moyen choisi, la communication d'une intention à un proche, l'intervention d'un proche ou d'un inconnu avant ou peu après le geste, ou... la chance.

Il semble en outre que les facteurs favorisant les idées suicidaires soient partiellement différents de ceux facilitant le passage à l'acte en présence d'idées suicidaires. Par exemple, sur le plan clinique, la dépression est prédictive d'idées suicidaires mais beaucoup moins de passage à l'acte contrairement à des troubles marqués par l'anxiété, l'agitation et le faible contrôle des impulsions [21]. De même, alors que les études d'épidémiologie génétique suggèrent que les conduites suicidaires aient une hérédité propre (voir plus haut), ces études révèlent aussi que les idées suicidaires suivent la transmission des troubles mentaux comme la dépression [22]. Un champ de recherche en « suicidologie » cherche aujourd'hui à distinguer les facteurs présidant à l'émergence des idées suicidaires et ceux facilitant la transition des idées aux actes.

Il serait bien entendu simpliste de considérer que les événements négatifs récents et la vulnérabilité ont des origines indépendantes. D'une part, on peut imaginer que la répétition des événements de vie stressants puissent conduire à une fragilisation de certains sujets et donc à une vulnérabilité « acquise ». Il est possible que cela corresponde au cas de certaines personnes réalisant un premier acte suicidaire tardivement dans leur vie [23]. La relation inverse est aussi vraie : Si on conçoit que la vulnérabilité suicidaire consiste, entre autre, en une plus grande difficulté à interagir adéquatement avec autrui, il est aisé d'imaginer que cette vulnérabilité augmente le risque de faire l'expérience de relations interpersonnelles perturbées donc de générer des facteurs de stress.

En résumé, la relation entre vulnérabilité et facteurs de stress doit être comprise comme une interaction complexe et dynamique. En outre, la vulnérabilité peut être

modélisée comme un ensemble de facteurs et mécanismes facilitant le déclenchement puis le déroulement de la crise suicidaire jusqu'à l'acte proprement dit. Tout comme différents types de facteurs (différents événements, différents états pathologiques, etc.) sont susceptibles de déclencher une crise suicidaire chez un individu vulnérable, il est très probable que différentes vulnérabilités suicidaires existent, fruits de mécanismes développementaux divers. En fin de compte, on pourrait paraphraser ici le titre du fameux livre de Jean Baechler : Il n'existe pas un mais des suicides [24].

L'ÉCLAIRAGE DES NEUROSCIENCES COGNITIVES

Depuis une vingtaine d'années, les neurosciences cognitives ont fait leur entrée dans l'étude des conduites suicidaires. Il est important de préciser qu'il ne s'agit pas de substituer cette approche aux approches précédentes (sociologiques, cliniques, psychologiques, biologiques, génétiques), mais au contraire d'enrichir notre compréhension de ces actes complexes à l'aide d'outils nouveaux tout en faisant le lien avec les connaissances solides acquises précédemment. Les neurosciences cognitives visent à comprendre le fonctionnement psychique et les comportements du sujet en utilisant les outils des neurosciences à savoir, dans le cas des neurosciences cliniques, différents tests neuropsychologiques, la neuroimagerie, et d'autres instruments moins utilisés jusqu'à présent dans le champ de la suicidologie.

Avant d'entrer un peu plus dans le détail des résultats, notons les points suivants i) sur la base du modèle stress-vulnérabilité présenté plus haut, les études actuelles tendent à identifier et distinguer des dysfonctionnements-traits (persistants) et états (transitoires) ; ii) peu de données permettent à l'heure actuelle d'expliquer sur le plan neurocognitif la mortalité suicidaire différente selon le sexe ; iii) peu de différences semblent exister selon les catégories d'âge en terme des mécanismes neurocognitifs en jeu mais peu d'études ont porté sur le sujet âgé ; iv) un lien commence à être établi entre phénotype suicidaire (par ex. idées vs. acte suicidaire, choix d'un moyen violent) et déficits neurocognitifs particuliers. Nous ne ferons ici qu'un bref survol de cette littérature, et nous n'aborderons pas, par manque de place, des résultats très pertinents concernant la mémoire, l'inhibition cognitive, ou les processus associatifs.

Les cognitions sociales et la douleur psychologique

Comme souligné plus haut, les personnes réalisant un acte suicidaire ont souvent vécu des difficultés interpersonnelles peu avant de passer à l'acte. En outre, certains troubles de personnalité marqués par des interactions problématiques avec autrui augmentent le risque suicidaire. Il est donc pertinent d'étudier les cognitions sociales des personnes à risque suicidaire. Nous décrivons ci-dessous deux études menées dans cette perspective par notre groupe.

Tout d'abord, nous avons mesuré par Imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle les activations cérébrales d'hommes, non déprimés actuellement, à qui on présentait des visages exprimant soit la colère, soit la joie [25]. En comparaison de sujets ayant une histoire passée de dépression mais n'ayant jamais réalisé de tentative de suicide, les sujets avec une histoire passée de tentative de suicide présentaient une activité augmentée de la région orbitofrontale du cortex préfrontal en réponse aux visages exprimant la colère mais pas ceux exprimant la joie. Ces résultats ont été répliqués [26]. Les sujets à risque suicidaires pourraient donc être particulièrement sensibles à certains signaux sociaux, notamment ici ceux exprimant *la menace sociale*, et ceci même en dehors de tout état dépressif. Ceci suggère donc des déficits persistants des cognitions sociales.

Dans une seconde étude [27], nous avons testé plus spécifiquement la *sensibilité au rejet social*. Pour cela, nous avons utilisé un test informatique validé nommé Cyberball Game [28] durant lequel les sujets jouent pendant la session d'IRM à lancer une balle virtuelle à deux autres participants supposément dans deux autres IRM. Au bout d'un certain temps, les deux autres participants cessent de lancer la balle au sujet qui se trouve donc exclu du jeu. Les analyses ont montré qu'en phase d'exclusion, les femmes avec une histoire passée de tentative de suicide en comparaison de femmes sans histoire de tentative de suicide et de sujets sains avaient une activation modifiée de l'insula postérieure et de la région supramarginale du cortex pariétal. Cette étude révélerait chez les personnes à risque d'actes suicidaires une sensibilité accrue au rejet social par une activation différente de réseaux cérébraux impliqués dans la perception d'autrui et la régulation de la douleur. Ici encore, les participants n'étaient pas déprimés au moment du test suggérant que ces réponses cérébrales différentes constituent des éléments de vulnérabilité.

La perception de la menace et du rejet social est source de *douleur psychologique* chez tout un chacun, et plus encore chez des sujets plus vulnérables. Un champ de recherche a porté ces dernières années sur l'étude des processus cérébraux de la douleur psychologique. Brièvement, il est fait l'hypothèse que les circuits de la douleur psychologique se sont construits sur les circuits plus anciens de la douleur physique et ont permis le développement de l'être social que nous sommes [29]. La douleur psychologique est en effet une alarme de déconnexion sociale qui met en danger le sujet, tout comme la douleur physique est une alarme du risque d'atteinte à l'intégrité physique du sujet. Plusieurs études ont montré que la douleur psychologique est corrélée à l'intensité des idées suicidaires et au risque de passage à l'acte, et ceci indépendamment de la dépression [30, 31]. Il a été proposé que la douleur psychologique soit au cœur du processus suicidaire [32], l'acte suicidaire étant alors conceptualisé moins comme une tentative de trouver la mort que d'échapper à une douleur intolérable.

Les personnes à risque suicidaire seraient donc caractérisées par une sensibilité particulière au rejet social et à la désapprobation, en lien avec le dysfonctionnement de certaines régions cérébrales (préfrontales, insulaire, pariétales) et à l'origine d'une douleur psychologique difficilement apaisée. Ces résultats ouvrent des pers-

pectives de prise en charge visant spécifiquement, d'une part, l'hypersensibilité sociale afin de réduire au long cours le risque de déclenchement d'une crise suicidaire ; d'autre part, la sédation de la douleur psychologique afin de mettre fin au processus suicidaire quand il a lieu. Une étude récente [33] a d'ailleurs montré que la prise de petites doses de buprénorphine, un agoniste opioïde partiel, permettait la réduction des idées suicidaires, possiblement via la réduction de la douleur psychologique. Il s'agit d'une piste très intéressante en cours d'exploration qui offrirait la possibilité de réduire le risque suicidaire durant la crise sans avoir recours, comme trop souvent actuellement, à de lourds traitements sédatifs.

La prise de décision risquée

Un important domaine de recherche en suicidologie, initié par notre groupe, a été l'étude de la prise de décision. L'hypothèse est que la décision de mettre fin à ses jours, dans la grande majorité des cas, est sous-tendue par une difficulté particulière à entrevoir une possibilité de résolution des problèmes actuels autrement que par le suicide. Les solutions alternatives sont donc dévaluées au profit de celle qui semble la seule permettant de mettre fin à la souffrance malgré le prix à payer (la mort). Le clinicien connaît trop bien la confiance du patient rescapé d'un acte suicidaire très intentionnel et qui se demande, une fois la crise suicidaire passée, comment il a pu en arriver à faire un tel geste. En cela, le suicide se distingue bien entendu des situations classiques de demande d'euthanasie où la situation est objectivement sans espoir.

Dans l'étude princeps, nous avons utilisé l'Iowa Gambling Task, un jeu de cartes durant lequel les participants doivent faire des choix et apprendre par l'expérience à reconnaître que certains paquets sont attractifs mais risqués alors que d'autres sont surs [34]. Soumis à ce test, les patients avec une histoire de tentative de suicide, notamment ceux ayant réalisé un geste suicidaire violent, présentent une plus grande tendance à aller vers les options risquées en comparaison de sujets sains et de patients sans histoire personnelle de tentative de suicide [35]. Une meta-analyse de 9 études confirme une prise de décision plus risquée chez les suicidants que les patients non suicidants avec une taille d'effet modérée [36].

Plusieurs études suggèrent en outre que la prise de décision risquée soit, chez les suicidants, à l'interface des gènes et de l'environnement, et fasse le lien avec plusieurs des facteurs de risque suicidaires mentionnés plus haut. En effet, plusieurs polymorphismes génétiques associés au système sérotoninergique semblent moduler les performances de prise de décision [37]. En outre, les maltraitements dans l'enfance sont associées à une prise de décision plus risquée chez des suicidants, et interagissent avec un variant d'un gène du système cortisolique [38]. Enfin, la prise de décision risquée a été corrélée à plus de problèmes interpersonnels au cours des douze derniers mois [39]. On voit donc que la prise de décision risquée chez les suicidants est associée à la fois aux événements de vie négatifs précoces et récents. Sur le plan biochimique, ces études suggèrent par ailleurs un lien avec les deux grandes anomalies biochimiques décrites plus haut, sérotoninergiques et cortisoliques.

Sur le plan cérébral, nous avons montré par IRM que les déficits de prise de décision chez les suicidants, en comparaison de patients non suicidants et de sujets sains, sont associés à une atteinte de l'activation cérébrale de plusieurs régions préfrontales, dorsales et ventrales (notamment orbitofrontales) [26, 40]. Plus particulièrement, il semble exister des perturbations dans le traitement neuronal du risque, de la récompense et de la punition, ce que corroborent plusieurs autres études chez le sujet âgé [41-43]. Des études des mécanismes computationnels sous-tendant la prise de décision sont en cours.

Comme nous l'avons vu plus haut, le suicide tend à avoir un caractère familial, en lien avec la transmission de certains traits. Si la prise de décision risquée est un trait, peut-on la retrouver chez des apparentés biologiques de premier degré de suicidés même s'ils n'ont jamais fait eux-mêmes de tentative de suicide ? La réponse est oui. Nous montrons en effet chez ces sujets une prise de décision plus défavorable que chez des apparentés de personnes déprimées n'ayant aucune histoire personnelle ou familiale d'acte suicidaire [44]. En outre, par IRM, nous montrons que ces sujets présentent eux aussi des perturbations d'activation de plusieurs régions du cortex préfrontal lors de la prise de décision [45]. Il est par ailleurs intéressant de savoir que, alors même qu'une histoire personnelle de tentative de suicide n'a pas été associée à des anomalies cérébrales structurales dans une meta-analyse des régions sous corticales [46] et une autre meta-analyse récente portant sur plus de 600 sujets [52], une histoire *familiale* de suicide est associée à une diminution de volume des régions temporales, préfrontales et du putamen. La prise de décision risquée, en lien avec des anomalies cérébrales fonctionnelles et structurelles, apparaît donc comme un *endophénotype* particulièrement attaché aux formes familiales et aux suicides violents (eux-mêmes à risque plus élevé de mortalité ultérieure [47]).

Ici encore, ces travaux ouvrent des perspectives thérapeutiques. Nous montrons par exemple dans une étude préliminaire que la stimulation du cortex orbitofrontal de sujets sains améliore la prise de décision [48]. Par ailleurs, la prise de lithium chez des patients souffrant de trouble bipolaire est associée à une meilleure prise de décision que tout autre médicament thymorégulateur [49]. Or, le lithium réduit le risque de suicide dans les troubles de l'humeur [50]. L'effet anti-suicidaire du lithium pourrait donc se produire via des modifications cérébrales affectant les circuits de la prise de décision.

CONCLUSION

Cinquante ans de recherche ont contribué à enrichir significativement notre connaissance des actes suicidaires, actes pluriels et complexes. Plus récemment, une meilleure définition des mécanismes neurocognitifs, cellulaires, biochimiques, épigénétiques et génétiques, et leur mise en relation avec certains phénotypes (suicides violents, histoire familiale de suicide, maltraitements dans l'enfance) permettent d'espérer rendre compte de la variabilité de ces actes et ainsi pouvoir définir des prises en charges plus ciblées et plus efficaces.

RÉFÉRENCES

- [1] World Health Organization (WHO). Suicide statistics. 2016
- [2] Observatoire National du Suicide. Suicide. Connaître pour prévenir: dimensions nationales, locales et associatives. 2eme rapport. 2016
- [3] Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet*. 2009;373:1372-1381.
- [4] Mokdad AH, Forouzanfar MH, Daoud F et al. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;387:2383-2401.
- [5] Camus A. Le mythe de Sisyphe. Paris: Gallimard;1942
- [6] Foster T. Adverse life events proximal to adult suicide: a synthesis of findings from psychological autopsy studies. *Arch Suicide Res*. 2011;15:1-15.
- [7] Zalsman G, Hawton K, Wasserman D et al. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:646-659.
- [8] Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;133:13-24.
- [9] Turecki G, Ernst C, Jollant F, Labonte B, Mechawar N. The neurodevelopmental origins of suicidal behavior. *Trends Neurosci*. 2012;35:14-23.
- [10] Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR et al. Risk Factors for Suicidal Thoughts and Behaviors: A Meta-Analysis of 50 Years of Research. *Psychol Bull*. 2016
- [11] Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33:1193-1197.
- [12] Mann JJ, Currier D, Stanley B, Oquendo MA, Amsel LV, Ellis SP. Can biological tests assist prediction of suicide in mood disorders? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9:465-474.
- [13] van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry*. 2014;1:63-72.
- [14] Mehlman PT, Higley JD, Faucher I et al. Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *Am J Psychiatry*. 1994; 151:1485-1491.
- [15] Higley JD, Mehlman PT, Higley SB et al. Excessive mortality in young free-ranging male nonhuman primates with low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:537-543.
- [16] Higley JD, King ST, Jr., Hasert MF, Champoux M, Suomi SJ, Linnoila M. Stability of interindividual differences in serotonin function and its relationship to severe aggression and competent social behavior in rhesus macaque females. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 14:67-76.
- [17] McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009;12:342-348.
- [18] Michel K, Valach L, Gysin-Maillart A. A Novel Therapy for People Who Attempt Suicide and Why We Need New Models of Suicide. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14
- [19] Barzilay S, Apter A. Psychological models of suicide. *Arch Suicide Res*. 2014;18:295-312.
- [20] Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:819-828.
- [21] Nock MK, Hwang I, Sampson NA, Kessler RC. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010; 15:868-876.
- [22] Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:1145-1152.

- [23] Richard-Devantoy S, Turecki G, Jollant F. Neurobiology of Elderly Suicide. *Arch Suicide Res.* 2016
- [24] Baechler J. *Les suicides*. Paris: Calmann-Lévy;1975:viii, 650.
- [25] Jollant F, Lawrence NS, Giampietro V et al. Orbitofrontal cortex response to angry faces in men with histories of suicide attempts. *Am J Psychiatry.* 2008;165:740-748.
- [26] Olié E, Ding Y, Le Bars E et al. Processing of decision-making and social threat in patients with history of suicidal attempt: A neuroimaging replication study. *Psychiatry Res.* 2015
- [27] Olié E, Jollant F, Deverdun J et al. The experience of social exclusion in women with a history of suicidal acts: a neuroimaging study. *Sci Rep.* 2017;7:89.
- [28] Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. *Science.* 2003;302:290-292.
- [29] Eisenberger NI. The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:421-434.
- [30] Olie E, Guillaume S, Jaussent I, Courtet P, Jollant F. Higher psychological pain during a major depressive episode may be a factor of vulnerability to suicidal ideation and act. *J Affect Disord.* 2010;120:226-230.
- [31] Verrocchio MC, Carrozzino D, Marchetti D, Andreasson K, Fulcheri M, Bech P. Mental Pain and Suicide: A Systematic Review of the Literature. *Front Psychiatry.* 2016;7:108.
- [32] Shneidman ES. *The suicidal mind*. New York: Oxford University Press;1996:xiv, 187.
- [33] Yovell Y, Bar G, Mashiah M et al. Ultra-Low-Dose Buprenorphine as a Time-Limited Treatment for Severe Suicidal Ideation: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2016 ; 173:491-498.
- [34] Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci.* 1999;19:5473-5481.
- [35] Jollant F, Bellivier F, Leboyer M et al. Impaired decision making in suicide attempters. *Am J Psychiatry.* 2005;162:304-310.
- [36] Richard-Devantoy S, Berlin MT, Jollant F. A meta-analysis of neuropsychological markers of vulnerability to suicidal behavior in mood disorders. *Psychol Med.* 2014;44:1663-1674.
- [37] Jollant F, Buresi C, Guillaume S et al. The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 ; 144B:615-624.
- [38] Guillaume S, Perroud N, Jollant F et al. HPA axis genes may modulate the effect of childhood adversities on decision-making in suicide attempters. *J Psychiatr Res.* 2013;47:259-265.
- [39] Jollant F, Guillaume S, Jaussent I, Castelnaud D, Malafosse A, Courtet P. Impaired decision-making in suicide attempters may increase the risk of problems in affective relationships. *J Affect Disord.* 2007;99:59-62.
- [40] Jollant F, Lawrence NS, Olie E et al. Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. *Neuroimage.* 2010;51:1275-1281.
- [41] Dombrovski AY, Szanto K, Clark L, Reynolds CF, Siegle GJ. Reward Signals, Attempted Suicide, and Impulsivity in Late-Life Depression. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:1020-1030.
- [42] Dombrovski AY, Clark L, Siegle GJ et al. Reward/Punishment reversal learning in older suicide attempters. *Am J Psychiatry.* 2010;167:699-707.
- [43] Dombrovski AY, Hallquist MN. The decision neuroscience perspective on suicidal behavior: evidence and hypotheses. *Curr Opin Psychiatry.* 2017;30:7-14.

- [44] Hoehne A, Richard-Devantoy S, Ding Y, Turecki G, Jollant F. First-degree relatives of suicide completers may have impaired decision-making but functional cognitive control. *J Psychiatr Res.* 2015;68:192-197.
- [45] Ding Y, Pereira F, Hoehne A et al. Altered brain processing of decision-making in healthy first-degree biological relatives of suicide completers. *Mol Psychiatry.* 2017;22:1149-1154.
- [46] Renteria ME, Schmaal L, Hibar DP et al. Subcortical brain structure and suicidal behaviour in major depressive disorder: a meta-analysis from the ENIGMA-MDD working group. *Transl Psychiatry.* 2017;7:e11116.
- [47] Bergen H, Hawton K, Waters K et al. How do methods of non-fatal self-harm relate to eventual suicide? *J Affect Disord.* 2012;136:526-533.
- [48] Ouellet J, McGirr A, Van den Eynde F, Jollant F, Lepage M, Berlim MT. Enhancing decision-making and cognitive impulse control with transcranial direct current stimulation (tDCS) applied over the orbitofrontal cortex (OFC): A randomized and sham-controlled exploratory study. *J Psychiatr Res.* 2015;69:27-34.
- [49] Adida M, Jollant F, Clark L et al. Lithium might be associated with better decision-making performance in euthymic bipolar patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015
- [50] Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f3646.
- [51] Tuecki G. The molecular bases of the suicidal brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014;15:802-816.
- [52] Jollant F, Wagner G, Richard-Devantoy S, Köhler S, Bär K J, Tuecki G. Neuroimaging-informed phenotypes of suicidal behavior: a family history of suicide and the use of a violent suicidal means. *Transl Psychiatry.* 2018;8:120.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

Lors de la communication de Xavier Pommereau en 2012 nous avons insisté sur les conduites à risque de l'adolescent qui fait une tentative de suicide, d'où des recommandations pour dépister des signes d'alarme, comme des scarifications chez les filles. Qu'en est-il du risque suicidaire dans l'anorexie mentale ?

Les scarifications représentent sans aucun un signe d'alarme à prendre en compte même si ce n'est pas un signe très spécifique du risque suicidaire et en tout cas un signe peu prédictif. L'anorexie mentale est associée à un risque suicidaire majeur, notamment dans les formes boulimiques. Ces patientes sont à haut risque de décès tant par suicide qu'à la suite des complications somatiques de la maladie.

M^{me} Catherine BARTHÉLÉMY

Le rôle de particularité de la « prise de décision » chez les patients ayant des risques suicidaires ouvre-t-il des pistes thérapeutiques ?

Absolument. C'est l'objet des travaux de recherche actuels : identifier des marqueurs neurocognitifs (prise de décision, mais aussi perception des signaux sociaux, inhibition cognitive) qui seraient des cibles thérapeutiques plus personnalisées et donc, espérons-le, plus efficaces. Toutefois, les moyens d'améliorer la prise de décision risquée restent encore peu clairs et à ce stade toutes les pistes sont envisageables : pharmacologiques, psychothérapeutiques, stimulation cérébrale.

