

LES FACTEURS NEUROBIOLOGIQUES DU SUICIDE.

YKHLEF M., SEMAOUNE B.

Service de Psychiatrie de l'Hôpital Central de l'Armée Universitaire de Constantine.

RÉSUMÉ :

Le suicide est une conduite multifactorielle complexe qui reconnaît des facteurs de risque biologiques, les études visant à l'identification de ces facteurs ont produit des résultats contradictoires. Le développement récent des neurosciences nous invite à repenser les liens existant entre le substrat organique et les données cliniques des conduites suicidaires. Des données récentes biologiques et endocriniennes ouvrent la voie à de nouvelles directions de recherche dans le champ du suicide. Nous présentons une synthèse d'une importante littérature faite d'études réalisées sur les conduites suicidaires ces dernières années.

Mots clés : Neurobiologie, Suicide, Neurotransmetteurs.

ABSTRACT : FACTORS NEUROBIOLOGICAL SUICIDE.

Suicide is a complex multifactorial behavior that recognizes biological risk factors, studies aimed at the identification of these factors have produced conflicting results. The recent development of neuroscience invites us to rethink the relationship between the organic substrate and clinical data suicidal behavior. Biological and endocrine recent data pave the way for new research directions in the field of suicide. We present a synthesis of a vast literature of studies done on suicidal behavior in recent years.

Key words : Neurobiology, Suicide, Neurotransmitters.

DEFINITIONS

Les comportements suicidaires vont de la simple pensée de mettre fin à ses jours à la préparation d'un plan pour se suicider et à l'obtention des moyens nécessaires pour le mettre à exécution, à la tentative de suicide elle-même, pour finir par le passage à l'acte, « suicide abouti ».

1. Le suicide

Le terme « suicide » crée par Thomas Brown vient du latin « sui » : [se, soi] et « caedere » : [tuer] =se tuer soi-même. C'est un acte par lequel le sujet se donne volontairement la mort. Le suicide est donc le meurtre de soi-même.

- *Le suicidé* : le suicidé est le sujet dont la conduite suicidaire a abouti à son décès.

2. La tentative de suicide

La tentative de suicide correspond à un « comportement suicidaire non fatal ».

Elle est définie comme tout acte fait consciemment par un individu dans le but de se suicider, mais n'aboutissant pas à la mort.

- *Le suicidant* : le suicidant désigne un sujet qui a effectué une tentative de suicide et qui a donc survécu au geste suicidaire, contrairement au suicidé.

« le primo suicidant » est un sujet qui a effectué son premier geste suicidaire et qui n'a donc pas d'antécédent de tentative de suicide, par opposition au sujet dit « récidiviste ».

3. Les idées suicidaires (ou pensées suicidaires)

Ce sont des pensées qui incluent l'idée de se donner la mort, qui correspondent à des constructions imaginaires de scénario, sans passage à l'acte.

- *Le suicidaire* : le suicidaire est un sujet qui a des idées suicidaires.

LES FACTEURS NEUROBIOLOGIQUES

Les travaux neuroscientifiques orientés biologie: imagerie cérébrale et génétique moléculaire ont montré :

- Un dysfonctionnement du système sérotoninergique impliqué dans la vulnérabilité aux comportements suicidaires. Les études dans cet axe de recherche ont montré le rôle des traits impulsifs-agressifs comme facteurs de risque des comportements suicidaires [1].

- De plus, un grand nombre de données psychopharmacologiques ont été exploitées ces vingt dernières années indiquant que la réduction de l'activité centrale sérotoninergique est associée aux comportements suicidaires en particulier parmi les personnes qui utilisent des méthodes violentes.

- Des études portant sur des sujets présentant une insuffisance du contrôle des impulsions et des comportements violents ont permis d'observer des altérations similaires [2, 3]. L'activité sérotoninergique peut donc être liée aux traits impulsifs-agressifs et peut avoir une incidence sur la sensibilité aux comportements suicidaires [4].

Au regard de ces résultats, les études ont laissé supposer que les personnes violentes ou agissant de façon impulsive peuvent avoir un dysfonctionnement du cortex préfrontal.

- Ces observations sont importantes parce que les examens post-mortem du cerveau des personnes suicidées ont démontré certaines anomalies neuro-anatomiques, telles qu'une réduction de liaison de la sérotonine à ces transporteurs, de même qu'une plus forte liaison aux récepteurs post-synaptiques dans le cortex préfrontal des suicidaires par rapports à la population générale [5, 6, 7].

Les auteurs concluent donc qu'il est possible que les personnes avec une activité sérotoninergique moins importante au niveau du cortex préfrontal soient plus enclines à agir de manière impulsive et autoagressive lorsqu'elles sont exposées à des événements stressants, ce qui pourrait aboutir à un passage à l'acte suicidaire.

Cet axe de recherche se développe aujourd'hui vers l'épigénétique qui étudie la manière dont l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes.

En effet, l'épigénétique se définit comme étant une modification de l'expression des gènes par des mécanismes autres que la modification de la séquence d'ADN elle-même. Cette discipline a récemment été perçue comme étant l'interface entre les événements environnementaux qui surviennent à l'enfance et les modifications génétiques observées chez certains sujets suicidaires victimes d'abus.

La médicalisation du fait suicidaire implique aujourd'hui la recherche de marqueurs biologiques associés à la propension aux conduites autoagressives et au passage à l'acte suicidaire.

- Samuelsson [8] évoque une défaillance du système sérotoninergique avec diminution de l'acide 5 - Hydroxy-indolacétique (5 - HIAA) dans le liquide céphalorachidien.

- Pour Coryell W et Schlessner M [9], l'hyperactivité de l'axe corticotrope (avec échappement de la freination de l'axe hypothalamohypophysaire par la dexaméthasone) serait davantage corrélée à une issue suicidaire que les facteurs cliniques.

- Le modèle neurobiologique de vulnérabilité au stress évoque un dysfonctionnement sérotoninergique central du cortex orbito-frontal, influencé par une vulnérabilité génétique générant à la fois des déficits cognitifs et une vulnérabilité émotionnelle.

Cette vulnérabilité génétique associée aux conduites suicidaires serait spécifique et indépendante de la vulnérabilité génétique des affections psychiatriques associées aux conduites auto agressives.

Les gènes impliqués coderaient pour des protéines intervenant dans le métabolisme de la sérotonine comme la tryptophane hydroxylase et le transporteur de la sérotonine. Les conduites suicidaires peuvent constituer une entité clinique autonome au sein de la nosographie psychiatrique moderne.

- Au-delà des neurotransmetteurs, Guillem et al. [10], en reprenant l'hypothèse d'une corrélation entre le taux de cholestérol plasmatique total et la suicidalité, concluent à l'intérêt d'une investigation conjointe des variables cliniques (épisode thymique, traits pathologiques de personnalité, impulsivité) et biologiques (acides gras, sérotonine). Colin A et al. [5] évoque les liens entre cholestérol et acides gras polyinsaturés en terme de perturbations du ratio oméga six sur oméga trois.

- Roggenbach et al. [11], ont réalisé une revue critique de la littérature sur les déterminants biologiques liant la suicidalité, l'impulsivité et l'agressivité. Ils ont mis en lumière les insuffisances méthodologiques des études peu comparables entre elles du fait de l'absence consensuelle de définition des comportements suicidaires, des comportements auto et hétéro agressifs et de l'impulsivité. Les auteurs soulignent la disjonction entre des termes cliniques courants, pourtant non consensuels, et une neurobiologie quantifiable standardisée.

- Van Heeringen K [12] a réalisé une autre revue de la littérature sur la neurobiologie du suicide et de la suicidalité montrant que trois systèmes de régulation biologique ont un rôle dans les conduites suicidaires. Il s'agit de l'hyperactivité du système neuroendocrinien hypothalamo-hypophysio-surrénalien, de l'hypoactivité du système sérotoninergique central et de l'hyperactivité du système noradrénergique. Alors que les premiers et

derniers axes suscités sont impliqués dans la réponse au stress, le système sérotoninergique est associé à des troubles de la régulation de l'anxiété, de l'impulsivité et de l'agressivité.

Les auteurs formulent l'hypothèse que ces dysfonctions neurobiologiques entraînent des troubles élémentaires de certaines fonctions neuropsychologiques à l'origine de conduites auto-agressives. La même équipe de recherche fait état des agonistes de la sérotonine de type inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans le traitement et la prévention des conduites suicidaires, même si cette assertion reste empirique et non confirmée par des études scientifiques ultérieures. Cette vision neurobiologique de tendance à l'impulsivité rejoint en partie la catégorie « trouble du contrôle des impulsions non classées ailleurs » du DSM-IV-TR qui réunit le « trouble explosif intermittent » et le « trouble du contrôle des impulsions non spécifié ».

Le trait essentiel du trouble explosif intermittent est la survenue d'épisodes distincts dans lesquels le sujet ne parvient pas à résister à des impulsions agressives aboutissant à des faits de graves violences physiques ou de destruction de biens. Après la décharge agressive, le sujet peut présenter un malaise, des regrets ou des remords envers les conséquences de son acte impulsif. Ce diagnostic se différencie du trouble des personnalités état limite et psychopathique ainsi que du trouble des conduites. L'impossibilité inhabituelle de résister à l'impulsion d'accomplir un acte dommageable survient juste après une sensation de tension croissante, et entraîne au moment où l'acte est commis, une expérience de soulagement. Il nous reste à souligner que les aspects neurobiologiques développés ici ne remettent pas en cause les approches psychothérapiques qui doivent être proposées conjointement avec ou sans traitement psychotrope associé.

1. Etudes génétiques

Dans une revue de la littérature, Brent et Melhem [13] affirment que l'histoire de certaines familles est marquée par les comportements suicidaires et que les études d'adoption et les études de jumeaux permettent d'attribuer à la transmission génétique une bonne partie de ces comportements. Plusieurs gènes ont été ainsi étudiés, mais sans que leur responsabilité soit mise en évidence avec certitude.

a. Etudes familiales, études de jumeaux et études d'adoption

L'hypothèse d'une transmission génétique des comportements suicidaires.

- McGirr et al. [14] ont comparé des apparentés du 1er degré de dépressifs suicidants, de dépressifs non-suicidants et de témoins appariés. Leur étude a montré un gradient significatif de comportements suicidaires : 10.8 % chez les proches de suicidants, 6.5 % chez les proches de non-suicidants et 3.4 % chez les témoins appariés.

- Les études de jumeaux et d'adoption permettent de montrer avec davantage d'évidence l'implication de facteurs génétiques chez les sujets suicidaires en réduisant l'influence des facteurs environnementaux.

- Une étude de jumeaux de Roy et Segal [15] a confirmé l'existence d'une concordance chez les jumeaux homozygotes pour le comportement suicidaire, et l'absence de ce lien chez les dizygotes.

- La méta-analyse menée par Voracek en [16] sur 32 publications (de 1812 à 2006) a également retenu qu'il existe une concordance pour le comportement suicidaire chez les jumeaux homozygotes statistiquement plus fréquente que chez les dizygotes. Il existerait donc une vulnérabilité génétique au comportement suicidaire.

b. Les gènes candidats

* *Polymorphisme du tryptophane hydroxylase (TPH)* : TPH1 et TPH2

- La sérotonine provient de l'hydroxylation du tryptophane par la tryptophane hydroxylase.

Cette hydroxylation aboutit au 5-hydroxy-tryptophane qui est lui-même décarboxylé pour aboutir à la sérotonine : la 5-hydroxy-tryptamine (5HT). Le métabolisme de la 5HT aboutit ensuite en acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA). La TPH est ainsi l'enzyme limitant de la synthèse de sérotonine.

- Wasserman et al. [17] ont résumé les études sur les variantes génétiques de la TPH. Leurs conclusions étaient contradictoires quant à l'implication du polymorphisme de la TPH. Cependant, les premières études sur ce sujet portaient sur la TPH1, alors qu'a été identifié plus récemment le gène TPH2, d'expression plus spécifiquement cérébrale, et dont le polymorphisme semble davantage impliqué dans la problématique suicidaire.

* *Polymorphisme du transporteur de la sérotonine : le gène SERT*

- Une méta-analyse de Lin et Tsai [18] suggère une association entre le gène SERT (pour SeroTinine Transporter) et les passages à l'acte suicidaire. Cependant, là encore, de nombreuses études ont abouti à des résultats contradictoires.

* *Polymorphisme des récepteurs sérotoninergiques : HTR1A, HTR1B, HTR2A*

A l'heure actuelle, il n'a pas été mis en évidence de lien direct entre ces gènes et le comportement suicidaire. Cependant, il existerait une concordance entre le polymorphisme de ces récepteurs et des troubles de l'humeur ainsi que les personnalités impulsives ce qui peut orienter vers un lien indirect, la problématique suicidaire se retrouvant fréquemment dans ces troubles.

2. Neurotransmetteurs cérébraux

a. Sérotonine

Les études post mortem portant sur le 5-HT et le 5-HIAA, même si certaines sont discordantes, suggèrent un déficit de la sérotoninergie présynaptique au niveau du tronc cérébral et du cortex frontal.

- En 1976, la publication d'Asberg [19] a évoqué le lien entre les métabolites de la sérotonine, notamment le 5-HIAA, et les troubles de l'humeur. Ce qui permet de supposer leur implication dans les comportements suicidaires. Un taux relativement bas de 5HIAA dans le LCR a été fréquemment constaté chez les sujets réitérant un geste suicidaire.

- Des études portant sur la densité cérébrale des récepteurs 5HT1A et 5 HT2A ont montré des variations de densité selon les régions cérébrales étudiées, et ce, de façon statistiquement significative. Chez des sujets suicidés, a été observée une densité de récepteurs post-synaptiques 5 HTA1 élevée dans le cortex ventral préfrontal. Permettant l'hypothèse d'une sur-régulation compensatrice d'une désafférentation sérotoninergique.

- Des études chez l'animal ont montré une augmentation du nombre de récepteurs post-synaptiques 5HT2 suite à la destruction des neurones sérotoninergique, et l'administration chronique d'inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine dans la fente synaptique réduit le nombre de récepteurs post-synaptiques 5HT2. Le cortex ventral préfrontal serait impliqué dans les fonctions exécutives inhibitrices. Une carence sérotoninergique à ce niveau pourrait ainsi expliquer en partie la propension au passage à l'acte auto - comme hétéro-agressif.

b. Noradrénaline

Les études sur un éventuel lien direct entre les comportements suicidaires et le système noradrénergique sont contradictoires. Cependant, l'hypothèse de l'implication d'une mauvaise gestion du stress pourrait faire attribuer un rôle partiel et indirect au système noradrénergique. D'une part, la production de noradrénaline au niveau du nucleus coeruleus est accrue lors de l'exposition à un facteur de stress. Et d'autre part, des variations génétiques de la tyrosine-hydroxylase ont été retrouvées chez des sujets souffrant de troubles de l'adaptation, eux-mêmes souvent en proie à des passages à l'acte autoagressifs, alors que la tyrosine-hydroxylase est à l'origine de la synthèse de noradrénaline à partir de la tyrosine.

c. Dopamine

Le rôle de la dopamine dans le système de récompense-gratification est à présent bien démontré. Ce système est impliqué dans la recherche de satisfactions, notamment immédiates comme chez les sujets toxicomaniaques, et in fine dans la réponse à la frustration. Les études sur un lien éventuel entre le système dopaminergique et les comportements suicidaires sont elles aussi contradictoires. L'hypothèse du rôle indirect de la dopamine dans la suicidalité du fait de son implication dans le système de récompense n'est pas exclue.

3. Comportement suicidaire et endocrinologie

Si les axes corticotrope et thyroïdien ont beaucoup été étudiés dans les troubles de l'humeur, les conclusions quant au comportement suicidaire restent discordantes ou peu informatives. De même que pour l'adrénaline, l'hypothèse de l'implication de l'axe corticotrope dans les comportements suicidaires a été avancée du fait de sa responsabilité dans la gestion du stress. Cependant, plusieurs études sur la sécrétion du cortisol et de la CRH n'ont pas donné de résultats probants, ou alors contradictoires.

- Sur le plan thyroïdienne, Anseau, et Pitchot [20] rapportent une étude de Corrigan [21] qui a montré une corrélation entre une réduction de la réponse à la TRH et les comportements suicidaires, d'agitation ou les attaques de panique. La réponse en TSH est faible chez des patients déprimés ayant effectué une tentative de suicide, et ce avec une relation significative entre la faiblesse de cette réponse et la gravité de la tentative.

4. Comportement suicidaire et cholestérol

Des taux bas de cholestérol ont été trouvés lors de plusieurs études chez des sujets suicidaires ou violents. Les études se sont révélées contradictoires quant au lien entre cholestérolémie et risque suicidaire.

- La méta-analyse de Jacobs D [22] portant sur 19 études de cohorte sur la mortalité associée à l'hypocholestérolémie évoque la possibilité d'un tel lien.

- Golomb [23] a notamment trouvé une association significative entre des taux bas de cholestérol et des comportements violents. Selon cette étude, la mortalité totale de groupes traités par hypocholestérolémiants pour la prévention du risque cardiovasculaire ne diminuerait pas, car le nombre de décès par mort violente (accident, suicide, violence) contrebalancerait le bénéfice obtenu sur le plan cardiovasculaire.

- Deux hypothèses ont ainsi été évoquées pour expliquer le lien entre cholestérol et suicide. La première suggère l'impact d'une diminution du cholestérol membranaire intracérébral sur le système sérotoninergique. La seconde propose le retentissement sur la plasticité synaptique d'une baisse du cholestérol synaptique.

5. Acides gras poly-insaturés

Il existerait une association entre des taux bas d'acides gras ω -3 et les troubles thymiques. Cela expliquerait la faible propension de certaines populations insulaires comme les Japonais ou les Islandais à la dépression saisonnière, du fait de leur importante consommation de poisson. Cette corrélation est toutefois à nuancer : en Finlande, elle n'a été retrouvée que chez les femmes. Plusieurs études ont attribué une valeur prédictive de comportements suicidaires à des taux bas d'acides gras insaturés chez des sujets déprimés ou même indépendamment de l'existence d'un trouble de l'humeur ou de la personnalité.

Là encore, l'hypothèse du lien avec la modification de la composition membranaire a été évoquée. Il existe ainsi de nombreuses pistes pour expliquer les conduites suicidaires sur le plan biologique. Cependant, les plus étudiées et les plus probantes en ce domaine restent la piste sérotoninergique et le métabolisme du cholestérol et des acides gras. L'influence des cycles circannuels et circadiens a également été évoquée, notamment pour expliquer les pics d'incidence de tentatives de suicide au printemps et à l'automne. Cependant, les études en ce domaine restent centrées sur la piste sérotoninergique.

CONCLUSION

Des données récentes de neuro-imagerie, associées à des études biochimiques ont permis l'ouverture d'une nouvelle voie de recherche de la conduite suicidaire. L'intégration des données, biochimiques et endocrinologiques dans un modèle étiopathogénique des conduites suicidaires semble un nouveau défi pour les neurosciences. Cette approche pourra favoriser l'ouverture de nouvelles pistes de réflexion pour des développements pharmacologiques.

RÉFÉRENCES

1. Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Nature Med.* 1998; 4: 25-30.
2. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiat.* 1989; 46: 587-599.
3. New. 1997.
4. Davidson RJ, Putnam K.M, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science.* 2000; 289, 5479: 591N4.
5. Arango V, Ernberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M, Reis DJ, Mann JJ. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and betaadrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Archives of general psychiatry.* 1990; 47, 11: 1038-47.
6. Herdina PD, Demeter E, Vu TB, Sótónyi P, Palkovits M. 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: Increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Res.* 1993; 614: 37-44.
7. Turecki G, Brière R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Séguin M, et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiat.* 1999; 156: 1456-1458.

8. **Samuelsson M, Nordstrom P, Asberg M.** Suicide intent and hopelessness in the prediction of early suicide in male high risk suicide attempters, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006; 113: 44-47.
9. **Coryell W, Schlessner M.** The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *The American Journal of Psychiatry*. 2001; 158, 5 : 748-753.
10. **Guillem E, Pelissolo A, Notides C, Lepine JP.** Relationship between attempted suicide resumption cholesterol level and novelty seeking in psychiatric inpatients. *Psychiatry res*. 2002; 112: 83-88.
11. **Roggenbach J, Müller-Oerlinghausen B, Franke L.** Suicidality, impulsivity and aggression -- is there a link to 5HIAA concentration in the cerebrospinal fluid? *Psychiatry Research*. 2002 ; 113, 1-2 : 193-206.
12. **Van Heeringen K.** The neurobiology of suicide and suicidality. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003; 48, 5 : 292-300.
13. **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, 12: 1145-1152.
14. **McGirr A, Alda M, Séguin M, Cabot S, Lesage A, Turecki G.** Familial aggregation of suicide explained by cluster B traits: a three-group family study of suicide controlling for major depressive disorder. *American Psychiatric Association*. 2009; 166, 10: 1124-1134.
15. **Roy A, Segal NL.** Suicidal behavior in twins : a replication. *J Affect Disord*. 2001 Sep ; 66, 1: 71-4.
16. **Voracek M, Loib M.** Testing the finno-ugrian suicide hypothesis: replication and refinement with regional suicide data from eastern europe. *Perceptual and Motor Skills*. June 2007; 104, Iss. 3: 985-994.
17. **Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman A et al.** Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicide attempters with a high medical damage. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17, 3: 230-233.
18. **Lin PY, Tsai G.** Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide. *Biol Psychiatry*. 2004; 55, 10: 1023-1030.
19. **Asberg, M., Träskman, L., Thorén, P.** 5 - HIAA in the cerebrospinal fluid. Abiochemical suicide predictor? *Archives of general psychiatry*. 1976; 33, 10 : 1193-7.
20. **Ansseau M, Pitchot W.** Aspects biologiques du suicide. In : Lempérière T, directrice du comité scientifique. *Dépression et suicide*. Paris Masson / Acanthe. 2000 : 23-48.
21. **Corrigan MH, Gillette GM, Quade D, Garbutt JC.** Panic, suicide, and agitation: independent correlates of the TSH response to TRH in depression. *Biological Psychiatry*. 1992; 31: 984-992.
22. **Jacobs D, Blackburn H, Higgins M et al.** Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation*. 1992; 86, 3: 1046-60.
23. **Golomb BA.** Cholesterol and Violence : Is There a Connection ? *Ann Intern Med*. 1998 Mar 15; 128, 6: 478-87.