



HAL
open science

**Recherche de biomarqueurs inflammatoires et
métabolites cérébraux associés aux conduites suicidaires
chez les patients souffrant d'épisode dépressif
caractérisé : étude de spectroscopie par résonance
magnétique : projet BICS**

Dimitri Fiedos

► **To cite this version:**

Dimitri Fiedos. Recherche de biomarqueurs inflammatoires et métabolites cérébraux associés aux conduites suicidaires chez les patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé : étude de spectroscopie par résonance magnétique : projet BICS. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02966555

HAL Id: dumas-02966555

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02966555>

Submitted on 14 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Dimitri FIEDOS

Le 12 Octobre 2018

**« Recherche de Biomarqueurs Inflammatoires et métabolites
cérébraux associés aux Conduites Suicidaires chez les patients
souffrant d'épisode dépressif caractérisé : étude de spectroscopie
par résonance magnétique »**

Projet BICS

Directeur de Thèse : M. le Professeur Philippe COURTET

Co-directeur de Thèse : M. le Docteur Nicolas MENJOT DE CHAMPFLEUR

JURY

Président : M. le Professeur Philippe COURTET

Assesseurs : Pr Sébastien GUILLAUME

Dr Nicolas MENJOT DE CHAMPFLEUR

Dr Emilie OLIE

Membre invité : Pr Jorge LOPEZ CASTROMAN

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Dimitri FIEDOS

Le 12 Octobre 2018

**« Recherche de Biomarqueurs Inflammatoires et métabolites
cérébraux associés aux Conduites Suicidaires chez les patients
souffrant d'épisode dépressif caractérisé : étude de spectroscopie
par résonance magnétique »**

Projet BICS

Directeur de Thèse : M. le Professeur Philippe COURTET

Co-directeur de Thèse : M. le Docteur Nicolas MENJOT DE CHAMPFLEUR

JURY

Président : M. le Professeur Philippe COURTET

Assesseurs : Pr Sébastien GUILLAUME
Dr Nicolas MENJOT DE CHAMPLFLEUR
Dr Emilie OLIE

Membre invité : Pr Jorge LOPEZ CASTROMAN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	ECHENNE Bernard	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	FABRE Serge	NAVRATIL Henri
AUSSILLOUX Charles	FREREBEAU Philippe	OTHONIEL Jacques
AVEROUS Michel	GALIFER René Benoît	PAGES Michel
AYRAL Guy	GODLEWSKI Guilhem	PEGURET Claude
BAILLAT Xavier	GRASSET Daniel	POUGET Régis
BALDY-MOULINIER Michel	GROLLEAU-RAOUX Robert	PUECH Paul
BALMES Jean-Louis	GUILHOU Jean-Jacques	PUJOL Henri
BALMES Michel	HERTAULT Jean	PUJOL Rémy
BALMES Pierre	HUMEAU Claude	RABISCHONG Pierre
BANSARD Nicole	JAFFIOL Claude	RAMUZ Michel
BAYLET René	JANBON Charles	RIEU Daniel
BILLIARD Michel	JANBON François	RIOUX Jean-Antoine
BLARD Jean-Marie	JARRY Daniel	ROCHFORD Henri
BLAYAC Jean Pierre	JOYEUX Henri	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BONNEL François	LABAUGE Robert	SAINT AUBERT Bernard
BOUDET Charles	LAFFARGUE François	SANCHO-GARNIER Hélène
BOURGEOIS Jean-Marie	LALLEMANT Jean Gabriel	SANY Jacques
BRUEL Jean Michel	LAMARQUE Jean-Louis	SENAC Jean-Paul
BUREAU Jean-Paul	LAPEYRIE Henri	SERRE Arlette
BRUNET Michel	LESBROS Daniel	SIMON Lucien
CALLIS Albert	LOPEZ François Michel	SOLASSOL Claude
CANAUD Bernard	LORiot Jean	SUQUET Pierre
CASTELNAU Didier	LOUBATIERES Marie Madeleine	THEVENET André
CHAPTAL Paul-André	MAGNAN DE BORNIER Bernard	VIDAL Jacques
CIURANA Albert-Jean	MARY Henri	VISIÉ Jean Pierre
CLOT Jacques	MATHIEU-DAUDE Pierre	
D'ATHIS Françoise	MEYNADIER Jean-Charles	
DEMAILLE Jacques	MICHEL François-Bernard	
DESCOMPS Bernard	MICHEL Henri	
DIMEGLIO Alain	MIMRAN Albert	
DU CAILAR Jacques	MION Charles	
DUBOIS Jean Bernard	MION Henri	
DUMAS Robert	MIRO Luis	
DUMAZER Romain		

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
CLAUSTRES Mireille
DEDET Jean-Pierre
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MARES Pierre
MONNIER Louis
PREFAUT Christian
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ASENCIO Gérard - Chirurgie orthopédique et Traumatologie
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
BRINGER Jacques – **Doyen** - Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
GUILLLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir - Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian - Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (option anesthésiologie-réanimation)
JEANDEL Claude - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier - Réanimation ; médecine d'urgence
LANDAIS Paul - Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick - Cardiologie
MOURAD Georges - Néphrologie
PELLISSIER Jacques - Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric - Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques - Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
SCHVED Jean François - Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice - Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain - Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VOISIN Michel - Pédiatrie

PU-PH de 1^{re} classe

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
AVIGNON Antoine - Nutrition
AZRIA David - Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria - Pédiopsychiatrie ; addictologie
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul - Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric - Chirurgie digestive
BOULOT Pierre - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CANOVAS François - Anatomie
CARTRON Guillaume - Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel - Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
COSTES Valérie - Anatomie et cytologie pathologiques
COUBES Philippe - Neurochirurgie
COURTET Philippe - Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CYTEVAL Catherine - Radiologie et imagerie médicale
DAUVILLIERS Yves - Physiologie
DE TAYRAC Renaud - Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale (option gynécologie-obstétrique)
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement médecine générale, addictologie
DEMARIA Roland - Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal - Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier - Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane - Urologie
FRAPIER Jean-Marc - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

HAMEL Christian - Ophtalmologie
 JORGENSEN Christian - Thérapeutique ; médecine d'urgence ;
 addictologie KLOUCHE Kada - Réanimation ; médecine d'urgence
 KOENIG Michel - Génétique moléculaire
 KOTZKI Pierre Olivier - Biophysique et médecine nucléaire
 LABAUGE Pierre - Neurologie
 LAFFONT Isabelle - Médecine physique et de réadaptation
 LAVABRE-BERTRAND Thierry - Cytologie et histologie
 LE QUELLEC Alain - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale,
 addictologie LECLERCQ Florence - Cardiologie
 LEFRANT Jean-Yves - Anesthésiologie-réanimation ; médecine
 d'urgence LEHMANN Sylvain - Biochimie et biologie moléculaire
 LEROUX Jean Louis - Rhumatologie
 LUMBROSO Serge - Biochimie et Biologie moléculaire
 MARIANO-GOULART Denis - Biophysique et médecine nucléaire
 MATECKI Stéfan - Physiologie
 MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire
 MEUNIER Laurent - Dermato-vénéréologie
 MONDAIN Michel - Oto-rhino-laryngologie
 MORIN Denis - Pédiatrie
 NAVARRO Francis - Chirurgie générale
 PAGEAUX Georges-Philippe - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 PETIT Pierre - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
 PUJOL Jean Louis - Pneumologie ; addictologie
 PUJOL Pascal - Biologie cellulaire
 QUERE Isabelle - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
 ROUANET Philippe - Cancérologie ; radiothérapie
 SARDA Pierre - Génétique
 SOTTO Albert - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
 TOUITOU Isabelle - Génétique
 TRAN Tu-Anh - Pédiatrie
 VERNHET Hélène - Radiologie et imagerie médicale
 YCHOU Marc - Cancérologie ; radiothérapie
 ZANCA Michel - Biophysique et médecine nucléaire

PU-PH de 2ème classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia - Hématologie ; transfusion
 ASSENAT Eric - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 BERTHET Jean-Philippe - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 BOURDIN Arnaud - Pneumologie ; addictologie
 CAMBONIE Gilles - Pédiatrie
 CAMU William - Neurologie
 CANAUD Ludovic - Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
 CAPTIER Guillaume - Anatomie
 CAYLA Guillaume - Cardiologie
 CHANQUES Gérald - Anesthésiologie-réanimation ; médecine
 d'urgence COLOMBO Pierre-Emmanuel - Cancérologie ; radiothérapie
 CORBEAU Pierre - Immunologie
 COSTALAT Vincent - Radiologie et imagerie médicale
 COULET Bertrand - Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CUVILLON Philippe - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
 DADURE Christophe - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
 DE VOS John - Cytologie et histologie
 DORANDEU Anne - Médecine légale -
 DUCROS Anne - Neurologie -
 DUPEYRON Arnaud - Médecine physique et de réadaptation
 FESLER Pierre - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 GARREL Renaud - Oto-rhino-laryngologie
 GAUJOUX Viala Cécile - Rhumatologie
 GENEVIEVE David - Génétique
 GODREUIL Sylvain - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
 GUILLAUME Sébastien - Urgences et Post urgences psychiatriques -
 GUIU Boris - Radiologie et imagerie médicale
 HAYOT Maurice - Physiologie
 HOUEDE Nadine - Cancérologie ; radiothérapie
 KALFA Nicolas - Chirurgie infantile
 KOUYOUMDJIAN Pascal - Chirurgie orthopédique et
 traumatologique LALLEMANT Benjamin - Oto-rhino-laryngologie
 LAVIGNE Jean-Philippe - Bactériologie-virologie ; hygiène
 hospitalière LE MOING Vincent - Maladies infectieuses ; maladies
 tropicales LETOUZEY Vincent - Gynécologie-obstétrique ;
 gynécologie médicale LUKAS Cédric - Rhumatologie
 MAURY Philippe - Chirurgie orthopédique et traumatologique
 MORANNE Olivier - Néphrologie
 MOREL Jacques - Rhumatologie
 NAGOT Nicolas - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

NOCCA David - Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio - Chirurgie générale
PASQUIE Jean-Luc - Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia - Physiologie
PERNEY Pascal - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
POUDEROUX Philippe - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PURPER-OUAKIL Diane - Pédiopsychiatrie ; addictologie
RIGAU Valérie Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François Pédiatrie
ROGER Pascal - Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François - Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François - Cardiologie
SEBBANE Mustapha - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
SEGNARBIEUX François - Neurochirurgie
SIRVENT Nicolas Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme - Biologie cellulaire
SULTAN Ariane - Nutrition
THOUVENOT Éric - Neurologie
THURET Rodolphe - Urologie
VENAIL Frédéric - Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max - Ophtalmologie
VINCENT Denis - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry - Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne - Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)
VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

AMOUYAL Michel
LAMBERT Philippe

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

DAVID Michel
RAMBAUD Jacques

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)
PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

CACHEUX-RATABOUL Valère - Génétique
CARRIERE Christian - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale - Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
LACHAUD Laurence - Parasitologie et mycologie
PARIS Françoise - Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PRAT Dominique - Anatomie
PUJOL Joseph - Anatomie
RAMOS Jeanne - Anatomie et cytologie pathologiques
RICHARD Bruno - Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
RISPAIL Philippe - Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{er} classe

ALLARDET-SERVENT Annick - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BADIOU Stéphanie - Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent - Biophysique et médecine nucléaire
BOULLE Nathalie - Biologie cellulaire
BOURGIER Céline - Cancérologie, Radiothérapie
COSSEE Mireille - Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey - Neurologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel - Hématologie ; transfusion
GIRARDET-BESSIS Anne - Biochimie et biologie moléculaire
GUILPAIN Philippe - Médecine Interne
JUNG Boris - Anesthésie-Réanimation, Médecine d'urgence
LAVIGNE Géraldine - Hématologie ; transfusion
MATHIEU Olivier - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas - Neuroradiologie
PANABIÈRES Catherine - Biologie cellulaire
PELLESTOR Franck - Cytologie et histologie
PHILIBERT Pascal - Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris - Physiologie
STERKERS Yvon - Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre - Dermato-vénérologie
TUAILLON Edouard - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques - Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BRET Caroline - Hématologie biologique
BRUN Miche - Bactériologie virologie, hygiène hospitalière
DU THANH Aurélie - Dermato-Vénérologie
GALANAUD Jean-Philippe - Médecine Vasculaire
JEZIORSKI Eric - Pédiatrie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LESAGE François-Xavier - Médecine et Santé au Travail
MOUZAT Kévin - Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie - Psychiatrie Adultes, Addictologie
THEVENIN-RENE Céline - Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

COSTA David
FOLCO-LOGNOS Béatrice

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
GARCIA Marc
MILLION Elodie
REBOUL Marie-Catherine
SEGURET Pierre

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

FAILLIE Jean-Luc - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GATINOIS Vincent - Histologie, embryologie et cytogénétique
GOUZI Farès - Physiologie
HERLIN Christian - Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie
HERRERO Astrid - Chirurgie générale
KUSTER Nils - Biochimie et biologie moléculaire
MICHON Anne-Laure - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MURA Thibault - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANTEL Alix - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie - Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TORRE Antoine - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médical

REMERCIEMENTS :

Les membres du jury

Au **Professeur Philippe COURTET**, merci pour votre accompagnement et votre enseignement qui m'ont permis de mener à bien ce travail de recherche, de la rédaction du protocole jusqu'à ce jour. Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de diriger et guider cette thèse ainsi que de m'avoir supervisé et aidé à faire les bons choix pour mon Master 2 de Neurosciences. Je suis honoré par la confiance que vous m'accordez en me permettant de travailler dans votre service.

Au **Docteur Nicolas MENJOT DE CHAMPFLEUR**, merci de m'avoir ouvert les portes de l'unité de Neuroradiologie diagnostique dans laquelle j'ai tant appris. Je vous suis très reconnaissant pour votre aide et pour votre disponibilité durant la conception de ce travail, de mon master 2, jusqu'au résultat final de cette thèse que vous avez codirigé.

Au **Professeur Sébastien GUILLAUME**, merci pour votre aide et soutien au cours de mon cursus d'interne. Je suis heureux de pouvoir vous compter parmi ce Jury de thèse et de poursuivre ce travail au sein de l'unité à vos côtés.

Au **Professeur Jorge LOPEZ CASTROMAN**, merci pour ta bienveillance et tes bons conseils qui m'ont permis d'initier ce travail. Les nombreuses discussions que nous avons eues ainsi que tes propositions sont pour beaucoup dans le résultat de ce travail. Merci d'avoir accepté cette invitation.

Au **Docteur Emilie OLIE**, merci pour avoir accepté de participer à mon jury et pour ta participation scientifique ainsi que le temps que tu as consacré à ce travail. Je garde un très bon souvenir de ta supervision lors de mon semestre dans le service et j'espère que je serai à la hauteur de tes espérances.

A ceux sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour

Au **Docteur Emmanuelle LEBARS** et à l'équipe de Neuroradiologie diagnostique qui m'ont si gentiment éclairé dans ce monde obscur des IRM de Guy-de-Chauliac. A **Thierry Chaptal** et à tous **les manip'**, pour vos enseignements théoriques et pratiques. J'ai adoré faire le cobaye dans votre IRM 3T !

A **Catherine Genty** qui a su me rassurer dans les moments de doute et m'a tant enseigné sur le monde de la recherche clinique. Joignable 24h/24 7j/7 ! Je te remercie pour ton aide et pour le temps professionnel et parfois même personnel que tu as pu consacrer dans cette étude (les panneaux d'affichages du Crès s'en souviennent encore). J'espère pouvoir à nouveau travailler avec toi sur d'autres projets.

A Maude, Aurélie et Laetitia : vous avez été les premières lectrices de la toute première version du protocole. C'est grâce à vous que je peux présenter ces résultats aujourd'hui. Vous avez su me guider comme un Moldu dans le monde magique d'Harry Potter.

A Claire Belloc pour ce data management aux petits oignons. Au plaisir de reprendre un café vietnamien.

A Aymeric Douillard qui manie les chiffres tel L.Hamilton manie sa Mercedes Benz. Merci pour toutes ces analyses. Cependant il t'en faudra plus pour passer en pole position ;)

A tous les acteurs ayant participé à ma formation

Un grand merci à toute l'équipe de la sismo qui a su me sécuriser et me mettre en confiance lors de mon tout premier stage d'interne. **Jérôme Attal** et **Aurélie Schandrin**, des chefs exemplaires, merci de m'avoir transmis autant de connaissances en si peu de temps. **Pascale, Sophie** et plus tard **Camille** merci de m'avoir si bien intégré dans le service, ce premier stage restera un très bon souvenir !

A l'école Nîmoise et tout particulièrement au Dr **Pépin**, Dr **Monnier** et à l'éminent et sulfureux Dr **ABBAR** qui m'ont permis de mieux connaître et de gérer la « vraie » décompensation psychiatrique. L'équipe de choc infirmière m'a permis d'être plus « secure ». Mention spéciale à **Antoine** et **Cédric**, mes deux cow-boys préférés de Carémeau.

Les urgences psychiatriques de Montpellier. Sans doute le stage d'internat qui aura le plus marqué mon esprit. Merci à **Radu** pour ton enseignement, ta gentillesse, ta bienveillance et ton

humanité. C'est toi qui m'a appris que la spectro existait. **Mag S, Marie B, Céline B et F**, elle est loin la « belle époque » où il n'y avait qu'un seul interne pour toutes les urgences psy !

Aux équipes de pédo-psy. Deux stages très enrichissants et à la fois très surprenants. Grâce à vous j'ai appris la sémiologie fine de la « réunionite » ;) Merci à **Hélène Denis** pour son DU de TCC qui devrait être un incontournable selon moi.

La Psychomed ! Un service pilier dans la réalisation de ce travail. C'est le berceau dans lequel j'ai vu grandir mon intérêt pour la recherche. Rigueur, discipline et méthode ; des points clés qui caractérisent les équipes et l'apprentissage que j'ai pu tirer de ce stage. Merci à toute l'équipe infirmière (**Sab, Laurence, Gaele, Serge, Josselin, Mathilde** et tous les autres) toujours aux petits soins pour les patients et les soignants !

L'INSERM... un hors filière riche en transmission de savoir qui m'a permis d'approcher le milieu de la recherche au plus près. Des équipes au top avec de belles rencontres qui m'ont accompagné dans les inclusions et les analyses de ce travail en parallèle à la réalisation d'un master 2 de neurosciences.

Les secrétaires de l'UPUP ! La chouette **Méryl**, la douce **Nadia** et la soigneuse **Céline**.

Et bien sûr merci au Dr **Mulle**, Dr **Priou**, Dr **Robert**, Dr **Giacardy**, Dr **Boisseau** et Dr **Canat** qui m'ont fait confiance lors de mes remplacements à la Lironde avec une **équipe infirmière** « plus que géniale ». J'en sors grandi.

A ma famille

Merci à mon père et ma mère d'avoir pu me soutenir dans tous les moments de joie comme les moments de tristesse et de doute. C'est grâce à vous que j'ai pu faire ce que j'aime et que j'en suis là aujourd'hui. Vous avez su me rendre heureux et c'est important que vous le sachiez. J'ai fait le choix de vivre dans le sud et je ne le regrette pas. Il y a toujours une chambre de dispo pour vous accueillir si l'envie vous prend de faire quelques UV naturels.

Papa merci pour ton calme dans toute les situations et merci pour ta bienveillance qui m'a permis de traverser beaucoup d'épreuves. Je suis conscient que la distance et le climat actuel peuvent peser sur ta bonne humeur mais je te promets d'être plus présent.

Maman, merci de m'avoir donné le gout de la curiosité et de l'ouverture aux autres.

Claire, toujours là pour faire des âneries ! Tu as passé ta thèse avant moi, je suis sûr que tu es une véto exceptionnelle malgré les multiples plaintes qui planent au-dessus de la tête haha ! Peut-être qu'un jour tu ouvriras les yeux et que tu viendras t'installer dans un cabinoch au soleil pour caresser des chats et chiens qui vont bien ;) Ludo, je ne sais pas comment tu fais pour la supporter. Tu es un type bien ! Venez nous voir plus souvent please !

Victor, l'excentrique... Tu as choisi un parcours très différent et c'est tout à ton honneur, tu es quelqu'un de très intelligent et je sais qu'un jour ou l'autre tu finiras par te mettre au grand KLM ! et j'espère que ce ne sera pas trop loin de chez moi !

Juan, je t'admire pour ta capacité d'adaptation et de travail. Un petit corps, une voix douce mais une femme très forte, pleine de valeurs et de gentillesse. Soyez le plus heureux possible avec papa et profitez !!!

Pierre, merci pour ta capacité à rendre ma mère heureuse et surtout pour nous avoir supportés depuis toutes ses années. Une endurance à toute épreuve.

Mes grands-parents, merci pour avoir toujours été là et pour nous avoir gâtés comme des « sales mômes ». Je regrette de ne pas avoir pu être aussi présent que je l'aurais voulu.... Un grand merci à ma **Mamie** qui a pu faire le déplacement pour l'occasion, je suis très heureux de pouvoir partager ce moment avec toi !

Les cousins **Paul Laura Karine Lucie** et **Camille** maintenant que vous êtes des « grands » il serait temps de faire des « cousinades » !!!

Les oncles et tante **JL Coco** et **Tata Marie** : seulement des émotions positives à l'évocation des souvenirs avec vous ! Merci d'avoir pu être présent pour cet évènement 😊

A ma promo

Loïc Boumelita ! Depuis le début de l'internat, le mec qui partage la même passion pour les engins motorisés à 2 ou 4 roues. Beaucoup d'aventures à tes côtés, le meilleur comme le pire... Je te considère comme un vrai ami et une très belle personne. Même si maintenant ta « clientèle » est à Nîmes je suis sûr que beaucoup d'aventures restent à venir et qu'il te restera toujours un peu de « doll's » de côté pour aller siroter un petit White-Russian sur une plage dans l'Hérault ! Merci aussi pour ta capacité à « piloter » des voitures (les pneus s'en souviennent encore) ! Et **Elo** ! Franchement je pense qu'il aurait pas pu trouver mieux... une fille prête à faire des aller-retour Nîmes-Montpellier pour chercher une voiture qui n'a même pas été réparée. Le vrai amour !

L'insaisissable **Nico Vincent** ou le « mercenaire de la psychiatrie », mon meilleur ami du quartier Boutonnet (qui est bien calme depuis ton départ vers les Antilles). Merci pour toutes ces péripéties et ces moments passés à philosopher sur la condition de l'homme mais surtout de la femme. Et aussi pour tous les moments qu'on a pas passés ensemble car « tu faisais de l'ordi » ! J'espère que l'avenir fera qu'on se croise plus souvent (y a toujours un vieux rhum dans mon placard qui t'attend).

Mathilde pour toutes les sorties, drinks, ciné et ton aptitude à mettre les pieds sous la table haha. Du début à la fin de l'internat... que d'aventures entre l'association de la Colombière, le Cnipsy les cours de SBK, toujours partante pour faire les nights! Une belle personne, reste comme tu es 😊

Thibault dit la Mich', merci pour tous ces craquages à la BDF et « le pognon de dingue que ça coûte à la sécurité sociale ». Bientôt ce sera le tour de défendre nos idées avec « le syndicat » ! Je pense qu'on devrait organiser une conférence de presse avec BFM TV et Midi libre pour en parler. Si tu me lis c'est que tu as enfin pu trouver un sens à ta thèse et monter en généralité. Philippe Saurel serait fier de toi, mais comme tu le sais bien, il a d'autres chats à fouetter dans le quartier comédie-gare.

La mère **Dusseq**, qui n'est pas toujours au fond du sac malgré ce qu'on peut penser. Merci pour tous ces fous rires, les moments magiques qu'on a passé aux urgences et les sessions de Paddle (d'ailleurs je t'en dois toujours une). Ma voisine préférée du faubourg bout'.

Barys, une belle personne, un bel homme, tellement de rigolades ! Mon seul regret c'est que tu n'aies pas fait ton droit au remord en psychiatrie !

Mehdi le sosie d'Emma en gars, merci de m'avoir fait découvrir ce si beau pays à l'occasion de ce si beau Mariage... Toujours volontaire et toujours prêt à filer un coup de main. Une très belle personne, dommage qu'on ait pas eu le temps d'en profiter plus pendant l'internat ! Je viendrais te voir avec plaisir dans ta contrée si tu m'invites ;)

Aurore, pour ta tranquillité et sérénité à toute épreuve même dans les acrobaties les plus périlleuses. Toujours en train de chercher un créneau pour organiser une petite sauterie mais jamais de dispo. On va continuer à chercher. Et bien sûr à **Adrien** et son gout certain pour les bourbons de première qualité.

Emma, le sosie de Mehdi en fille et en élégant.

Charly Crespe, je débute l'internat avec toi comme premier co-interne et je commence le clinicat avec toi, une drôle de coïncidence, c'est un signe !

Justine Montjaux, quel plaisir d'avoir partagé tous ces moments professionnels et amicaux avec toi et félicitation pour supporter **Cédric** au quotidien, entre les sièges baquets dans le salon et les tours en voitures de sports à Lédénon. Il faut absolument qu'on reste en contact.

Estelle M. merci de m'avoir rassuré sur le fait que c'est normal qu'une consultation sur deux, ne se présente pas et ne prévient pas non plus....

Justine Lothier, la major de promo la plus perchée que je connaisse.

Ma promo d'adoption :

Bruno, le taupin... Une étoile montante de la psychiatrie, malgré ton aptitude à éviter les relations humaines et sociales, j'ai découvert un mec de qualité et un véritable gentleman ! Merci pour tous ces moments de fou rire à argumenter sur les relations interpersonnelles et le fameux **Ctrl C + Ctrl V**. Merci pour tes bouquins de TCC qui ont pesé lourd dans mon sac !

Ali Charef, ton sens de l'organisation et ton aptitude à porter les gens au sens figuré comme au sens propre me laissent admiratif. Merci pour tous ces débats plus animés les uns que les autres. Je suis content de travailler encore un bout de temps avec toi.

Emmanuel Levain, on ne sait plus dans quelle promo tu es.... Tu es notre papa à tous ! Tu es aussi mon frère de plan galère au kitesurf. Toujours présent quand le vent n'y est pas.

Estelle Caron la grande malade des jours de staff en pedopsy... je suis vraiment inquiet pour toi...vraiment

Audrey H ! à tous les sens du terme haha. Je plaisante bien sûr

Carole de Lorenzi et notre point commun : les coiffeuses à domicile

La Maz', toujours dans les bons plans.

Margaux G, toujours là pour s'ambiancer, bon courage dans ta nouvelle vie.

La Dass', c'est un peu l'ovni de cette promo, quel régal d'avoir pu partager toutes ces galères. Ce qui est bien avec toi c'est que même quand ma life est pourrie, la tienne est TOUJOURS pire ! ça donne le moral :)

Béné, quelle rigolade ce petit groupe du labo, qui est à la pointe des avancées scientifiques actuelles et qui permettra sans aucun doute d'ouvrir des perspectives aussi larges que les jantes de ta voiture !

La mère **Deffiniss'** : « si la TCC soignait le trouble Borderline ça se saurait ! » pas plus pas moins.

Les promos du dessus

Myrtille une des rares personnes que je connaisse qui collectionne les œufs... Merci pour ta joie de vivre au naturel et ton engouement inné pour préparer des petites sauteries. Je pense que le Spritz n'y est pas pour rien... J'espère que nous aurons l'occasion de nous voir dans d'autres circonstances que le pique assiette tour' ou que lors de tes communications orales en séance plénière au congrès de Shangai. Tout cela ne dépend que de l'humeur de ta secrétaire qui a la fâcheuse tendance de temporiser les appels de la mienne.

Alex Yalian, un phlegme naturel en toute circonstance, tu as toujours eu le mot juste au bon moment.

Mathieu : A un moment il faut la sortir la Mash !

Chloé et Lucile V un duo de choc ! Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Content de pouvoir travailler avec vous.

Nadia et Yann merci de m'avoir permis de faire mon premier Dimitri Show' !

Anis, Stéphane B et Fred C : à quand le futsal et le badminton !?

Giovanni K, sans aucun doute le meilleur joueur de babyfoot crudivore d'Occitanie.

La mystérieuse **Cyrielle Dub**, le grumpy cat de ta promo/ j'espère qu'on pourra se la faire cette bouffe.

Marina, Ismaël, Ismail, Alix, Marie, Nico R, Sylvain T et les autres, un bon petit gang de promo, merci d'avoir su accueillir notre promo. Je me souviendrai toute ma vie du Chambrathon d'Avignon et de la réceptionniste de l'hôtel criant « mais ce n'est pas une boîte de nuit ici !!! »

A toute l'équipe du **Cnipsy 2017** : un moment unique avec des gens uniques, je suis heureux d'avoir eu la chance de participer à l'organisation de cet événement avec vous. D'ailleurs on n'a toujours pas décidé de ce qu'on allait faire du magot ;)

A toute la team du **M2 Biologie santé** parcours neurosciences ! Et à **Raphael** en particulier, je suis sûr que c'est grâce à nos petites sessions de révisions et à très bon conseils que j'ai eu mon M2 et toi l'école doctorale !!! Finalement une bonne année et une expérience enrichissante +++ Sans oublier **Régine P** qui a su nous mettre tellement à l'aise.

Les promos du dessous :

Jean Marchand, le mec qui a découvert les white Russian avec un peu de retard ! Encore beaucoup d'interviews en perspective et une association des deux roues limités à 50km/h à monter !

RGD pour ton aptitude à remplir des questionnaires qu'ils soient auto ou hétéro !

Olivier Gastal, j'attends toujours de te voir sur le plan d'eau ... tu es un mec des eaux chaudes et je comprends ton point de vue.

Yann B: fais-moi penser qu'il faut qu'on prenne RDV pour parler un peu de la valeur du Bitcoin actuelle !

Olivia, Victor, Anaëlle, et Marine une bonne brochette pour reprendre le flambeau de l'association et redorer le blason des internes de la Colombière. Une organisation au top !

Et à tous les petits nouveaux ; un conseil : profitez bien de votre internat qui est une période riche en apprentissages et en rencontres sur le plan intellectuel tout comme sur le plan amical.

Les membres du comité scientifique de la BDF **Camille Leunelle** et **Thibault Michel** : il est maintenant temps d'arrêter d'enfoncer des portes ouvertes et de trouver du sens à tous ces résultats afin de monter en généralité. Quel Bordel cette bibliothèque !

Les autres

Mari T : Merci à toi d'avoir marqué le début de mon internat. Ta capacité à améliorer les petits plats ne sera probablement jamais égalée.

Aux potto de la belle époque ! **Romain & Ella, Yannick, Yannick Amza, Niko, Arcile, Du Sentier**.
Tellement de bon souvenir, ça me manque grave !!!

Phildar, un des plus anciens amis qu'il me reste. Je suis flatté par ta présence. J'espère bien que cela permettra d'accélérer la fréquence de nos rencontres.

Camille L : la plus « normale/saine » de toutes les copines de Mélanie. Une régalade. Tu es notre coloc' préférée / et en plus tu fais le ménage donc c'est parfait, reviens quand tu veux ! **Ondine et J** : merci pour tous ces bons moments partagés et aux prochains à venir. Bonne humeur, gentillesse et générosité. **Vic'** toujours le bon mot au bon moment ! **Barbabelle, Yo et PUK** ! merci pour vos bons plans rivières-paddle, pour l'amour des bons bourbons et de la bonne bouffe grasse ! **Sophie**, merci pour ce bon moment à Bordeaux, j'ai hate de te connaître plus !

Alice et Yohan, une découverte de la fin d'internat, un véritable vent de fraîcheur. On ne se connaît pas encore bien mais je pense que notre passion commune pour « les aéronefs sans passager », l'amour des belles choses et l'Aubrac suffira pour créer des liens plus solide !

Isel la plus « star/people class » des copines de Mélanie. Toujours dans les meilleurs coups en avant-première. Vous faites une belle famille avec **Etienne** et **Ernest**.

Laure-Hélène et Etienne les amis des animaux.

Je remercie tout particulièrement **Bulle** (le chat de Mélanie) avec qui j'ai eu la chance de pouvoir travailler et échanger de longues heures. Ta rigueur, ta capacité d'analyse des problèmes et tes très nombreuses connaissances dans l'art de la relaxation et la procrastination m'ont permis de progresser et ont répondu à plusieurs de mes préoccupations...

A **Jean Eudes** (le triton), à la fois fascinant et effrayant...

A la **famille de Mélanie** qui a toujours été très accueillante et m'a permis de découvrir ce magnifique pays d'Aubrac ainsi que le potager à l'échelle semi-professionnelle / le mas des Abeilles n'a qu'à bien se tenir ;) **Ludo** une star montante du longboard Parisien (rive gauche !!)

Enfin, je remercie tout particulièrement **Mélanie** qui a su me soutenir, me supporter, m'encourager... pendant toute la durée de ma thèse et durant les derniers mois de rédaction qui n'ont pas toujours été des plus agréables. Cette thèse et moi te devons beaucoup. Tu sais me rendre heureux, me faire rire et me donner du « love ». J'ai hâte de continuer cette belle aventure avec toi et je ferai tout pour pouvoir te rendre heureuse ...

Et à tous **les oubliés** ... Lisez entre les lignes !

Table des matières

GLOSSAIRE :	1
1. INTRODUCTION	2
1.1. Les conduites suicidaires (CS)	3
1.1.1. Quelques Définitions.....	3
1.1.2 Rappels épidémiologiques	4
1.2. Etat des lieux des facteurs de risques cliniques et neurobiologiques des CS	6
1.2.1. Facteurs psychiatriques et socioéconomiques / sociodémographiques.....	6
1.2.2. Facteurs Somatiques.....	7
1.2.3. Bases neurobiologiques des conduites suicidaires.....	8
1.3. Inflammation et conduites suicidaires	11
1.4. Rôle de la voie glutamatergique dans la dépression et les conduites suicidaires : lien avec l'inflammation.....	15
1.5. Données d'imagerie dans les conduites suicidaires	19
1.5.1 Imagerie structurale dans les conduites suicidaires.....	19
1.5.2. Imagerie de tenseur de diffusion et imagerie d'activation	21
1.5.3. Spectroscopie par résonance magnétique (MRS) en psychiatrie.....	25
1.6. Conclusion sur l'état des lieux	31
2. ETUDE « BICS »	32
2.1. HYPOTHESE.....	33
2.2. METHODOLOGIE.....	33
2.2.1. Objectifs	33
2.2.2. Population.....	34
2.2.3. Critères d'inclusion :	35
2.2.4. Critères de non inclusion :	36
2.2.5. Déroulement pratique de l'étude.....	37
2.2.6. Acquisition Imagerie réalisée :.....	40

2.2.7. Analyse statistique	43
2.3. RESULTATS :	45
2.3.1. Description de la population :	45
2.3.2. Caractéristiques cliniques et sociodémographiques (cf tableau 1) :	46
2.3.3. Caractéristiques cliniques psychiatriques (cf tableau 2)	48
2.3.4. Données cliniques, auto et hétéro-questionnaires (cf tableau 3)	50
2.3.5. Données sur l'inflammation	53
2.3.6. Données d'imagerie	55
2.3.7 Analyse des corrélations	57
2.4. DISCUSSION	59
2.4.1. Au niveau clinique	59
2.4.2 Au niveau biologique	60
2.4.3. Au niveau de la spectroscopie par résonance magnétique	62
2.4.4. Forces	65
2.4.5. Limites	65
2.4.6. Perspectives	66
2.4.7. Ressenti personnel	67
2.5. CONCLUSION	68
2.6. BIBLIOGRAPHIE	69
RESUME :	

GLOSSAIRE :

CCA	Cortex cingulaire antérieur
CCP	Cortex Cingulaire postérieur
Cho	Choline
COF	Cortex orbito-frontal
CPFDL	Cortex préfrontal dorso-latéral
Cr	Créatine
CRP	Protéine C-réactive
CS	Conduite suicidaire
EDC	Episode dépressif caractérisé
FA	Fraction d'anisotropie
Glu/Glx	Complexe glutamine-glutamate
H-MRS	Spectroscopie par résonance magnétique au proton
LCR	Liquide céphalo-rachidien
Myo	Myo-inositol
NAA	N-acetyl-aspartate
NGC	Noyaux gris centraux
SRM	Spectroscopie par résonance magnétique
TS	Tentative de suicide
NLR	Rapport neutrophiles / lymphocytes

1. INTRODUCTION

Chaque année 800 000 personnes décèdent de suicide dans le monde, soit un suicide toutes les 40 secondes d'après les données de l'OMS (Organisation Mondiale de la santé). Ce chiffre devrait atteindre 1,5 million d'ici 2020. Le nombre de tentatives de suicide (TS) est estimé de 10 à 20 fois plus important (1). En France, on considère que 10 500 personnes décèdent de suicide chaque année, soit environ 3 fois plus que les décès par accident de la route (observatoire national de la sécurité routière).

De nombreux auteurs ont travaillé sur la question de la physiopathologie des conduites suicidaires (CS) et des résultats notamment biologiques, génétiques et de neuro-imagerie démontrent que les CS peuvent être étudiées comme une catégorie à part entière faisant partie d'un large spectre qui répond au modèle médical stress-vulnérabilité (2,3). Suivant ce modèle, les CS résultent de l'interaction entre les facteurs de vulnérabilité et des facteurs contextuels (événements de vie stressants, le plus souvent sociaux, et psychopathologie aiguë). Seuls les sujets les plus vulnérables, lorsqu'ils sont soumis à ces facteurs de stress, sont à risque de vivre une crise suicidaire, et éventuellement de passer à l'acte (2).

Les connaissances dans ce domaine sont insuffisantes et la recherche de biomarqueurs liés aux CS est fondamentale.

Des éléments de preuve associent la dysrégulation du système sérotoninergique et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) à la vulnérabilité aux CS, en particulier chez les patients souffrant de dépression. Des données récentes mettent en lien ces anomalies avec les indices neuro-inflammatoires, la fonction glutamatergique et la plasticité neuronale. Il y a une nécessité de mieux comprendre la physiopathologie et de développer des outils diagnostiques, préventifs et thérapeutiques dans les CS. Nous formulons l'hypothèse que l'augmentation de biomarqueurs périphériques de l'inflammation serait corrélée à une perturbation des métabolites cérébraux dans des régions d'intérêts (cortex cingulaire antérieur, cortex orbito-frontal et pariétal précuneus) tels que le glutamate et le-N acetyl-aspartate en particulier chez les patients suicidants.

1.1. Les conduites suicidaires (CS)

1.1.1. Quelques Définitions

Les CS regroupent des entités cliniques multiples et hétérogènes :

- **le suicide** est « l'action de se donner volontairement la mort » ;
- **la tentative de suicide (TS)** est un comportement auto-infligé avec intention de mourir (évidence implicite ou explicite) sans issue fatale. Ce sujet est dit « suicidant » ;

On distingue 3 niveaux de passage à l'acte :

- TS avérée** (passage à l'acte réel, effectué),
- TS interrompue** (passage à l'acte stoppé par un tiers)
- TS avortée** (passage à l'acte stoppé par l'individu lui-même). Certaines spécificités permettent de caractériser un geste suicidaire telles que la violence du geste (fonction de la méthode), sa gravité (fonction des conséquences médicales), le degré d'intentionnalité et de planification.
- **les idées suicidaires** correspondent à l'élaboration mentale consciente d'un désir de mort, qu'il soit actif ou passif. Le sujet présentant ces idées est appelé « patient suicidaire » ;
- **la crise suicidaire** est une période où le patient présente un risque suicidaire élevé. Les causes peuvent être multiples : contexte socio-environnemental, pathologie psychiatrique et/ou somatique associée ou sous-jacente... Il s'agit d'un état réversible et temporaire, à un moment donné (avec un début et une fin), dans la vie d'un individu, où ses ressources adaptatives sont épuisées. L'individu, dont les mécanismes d'ajustement sont dépassés, se sent dans une impasse. Les idées suicidaires s'intensifient et se précisent, parallèlement à l'échec des différentes alternatives envisagées. Le suicide va progressivement apparaître à l'individu comme l'unique solution permettant de sortir de l'état de crise dans lequel il se trouve.
- **les équivalents suicidaires** sont des comportements à risque qui témoignent d'un désir inconscient de mort. Pour autant, il n'y a pas d'intention directement formulée. Ces comportements peuvent être à type de mutilations, d'alcoolisations massives et brutales, de conduites sexuelles à risque, de conduite à grande vitesse, d'addiction médicamenteuse...

Le DSM-5 introduit le « trouble conduite suicidaire » dans les catégories à l'étude, visant notamment à favoriser l'émergence d'études cliniques testant des stratégies thérapeutiques

anti-suicide spécifiques. Ce trouble est défini par la survenue d'une TS dans les deux ans, période où il est observé un taux élevé de récurrence. Les critères opérationnels de ce trouble, qui restent à être affinés et validés, permettent de définir des diagnostics différentiels de la tentative de suicide : auto-mutilations non suicidaires (définies comme des blessures auto-infligées de manière superficielles pour induire le soulagement d'un état négatif ou l'apparition d'une humeur positive), idées de suicide et actes préparatoires.

La Federal Drug Administration (FDA) recommande l'utilisation d'un algorithme de classification des phénomènes suicidaires et non suicidaires dans les essais thérapeutiques et les études épidémiologiques, le C-CASA. Cet algorithme distingue : suicides, tentatives de suicide (avérées, interrompues, avortées), actes préparatoires, comportements auto-mutilatoires d'intention inconnue, auto-mutilations sans intention suicidaire, idées suicidaires, manque d'information pour un comportement non létal ou létal.

1.1.2 Rappels épidémiologiques

Idéations suicidaires

Selon les données du Baromètre santé 2014, 4,9 % des personnes interrogées ont déclaré avoir pensé à se suicider au cours des 12 derniers mois.

Tentative de suicide

On estime entre 150 000 et 200 000 le nombre de TS donnant lieu à un contact avec le système de soins en France. On dénombre ainsi, en moyenne, une tentative de suicide toutes les 4 minutes en France. En 2014, 7,1 % des 15-75 ans déclaraient avoir tenté de se suicider au cours de leur vie et 0,8 % au cours des 12 derniers mois (avec une prédominance de femmes).

Les deux principaux modes opératoires utilisés dans les tentatives de suicide sont l'intoxication médicamenteuse volontaire et la phlébotomie. Les tentatives de suicide sont plus fréquentes chez les femmes (sex-ratio F/H d'environ 4) et chez les sujets jeunes. On estime à 40 % la fréquence de récurrence après une tentative de suicide, dont la moitié survenant dans l'année. La mortalité par suicide dans l'année qui suit une tentative de suicide est de 1 % (soit 50 fois plus élevée que dans la population générale). Le taux de décès par suicide au cours de la vie chez les sujets ayant tenté de se suicider est de plus de 10 %.

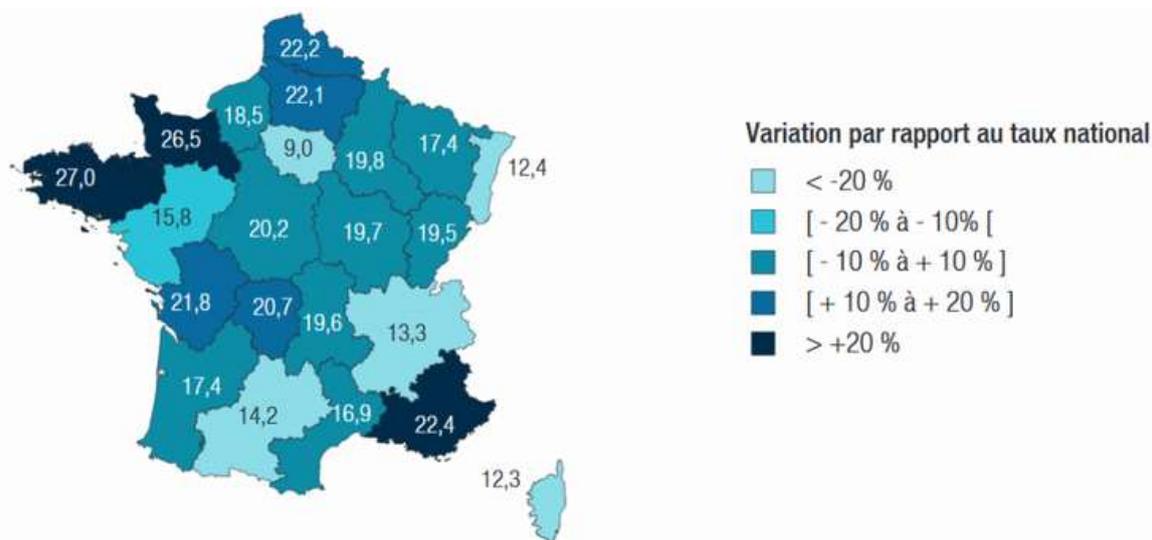
Les suicides

En France, le suicide reste une des premières causes de mort évitable : sa fréquence est de 16,4 suicides pour 100 000 habitants (25,3 chez les hommes et 8,0 chez les femmes). En 2014, on dénombrait 9033 décès par suicide, soit, en moyenne, un suicide abouti toutes les 40 minutes. Le suicide est la 2^e cause de mortalité chez les 15-24 ans et la 1^{re} cause de mortalité chez les 25-34 ans. Il y a une surmortalité masculine nette (sex-ratio H/F d'environ 3). Le taux de mortalité par suicide augmente avec l'âge mais différemment selon les sexes ; il est maximal chez les hommes de 85 ans ou plus. Le nombre absolu de suicides est le plus élevé entre 35 et 54 ans.

Les moyens suicidaires utilisés les plus fréquemment sont dans l'ordre : la pendaison, les armes à feu (en particulier chez les hommes) et l'intoxication médicamenteuse volontaire (en particulier chez les femmes).

Les études d'autopsie psychologique montrent que près de 90 % des suicidés présentaient au moins un trouble psychiatrique au moment du passage à l'acte suicidaire.

Taux de décès par suicide en 2011-2013 en France métropolitaine :



Taux pour 100 000 habitants, standardisés sur l'âge (population Eurostat UE+EFTA 2011).

Taux moyen national de décès par suicide en 2011-2013 = 18,6

Variation régionale = (Taux régional – Taux moyen national) / Taux moyen national.

Certificats de décès (CépiDc-Inserm) ; PMSI-MCO (ATIH) ; exploitation Santé publique France

Etat de L'état de santé de la population en France 2017

1.2. Etat des lieux des facteurs de risques cliniques et neurobiologiques des CS

1.2.1. Facteurs psychiatriques et socioéconomiques / sociodémographiques

Souffrir d'un trouble psychiatrique apparaît comme le premier facteur de risque pour les décès par suicide et pour les tentatives de suicide (4)

Environ 90% des patients suicidés présentaient une pathologie psychiatrique au moment du suicide, parmi lesquelles on retrouve les troubles de l'humeur (dépression unipolaire, trouble bipolaire), mais aussi la schizophrénie et les troubles du comportement alimentaire (5). La dépression est la pathologie psychiatrique la plus associée aux conduites suicidaires (CS), le risque de suicide chez les patients déprimés est de 5 à 20 % et le risque de TS est de près de 50%. On estime que 60% de sujets suicidés souffraient d'une dépression au moment du geste suicidaire(6). Les études mettent en avant également le rôle de facteurs cliniques comme des troubles anxieux, des troubles liés à l'abus de substances (drogue, alcool) et de certains troubles de la personnalité (impulsivité, paranoïa, etc.) dans les conduites suicidaires.

Néanmoins 90% des personnes souffrant d'une maladie mentale ne tenteront jamais de se suicider (7) . Le grand nombre de facteurs de risque épidémiologiques et cliniques qui ont été décrits à ce jour manquent notablement de spécificité(8) .

D'autre part, toutes les études confirment le rôle des facteurs sociodémographiques (genre, âge, statut marital) ou socio-économiques (niveau d'éducation, revenu, emploi et catégorie socioprofessionnelle) comme facteurs de risque de conduite suicidaire. En ce qui concerne les décès par suicide, certaines études soulignent le rôle de ces mêmes facteurs même si l'on retrouve le plus souvent une prédominance des facteurs psychiatriques. Les études qui ont approfondi le rôle des facteurs sociodémographiques ou socio-économiques montrent qu'un faible niveau d'éducation, de revenu ou encore l'adversité sociale peuvent être des facteurs d'importance comparable à celle des troubles psychiatriques les plus impliqués.

1.2.2. Facteurs Somatiques

Le rôle de facteurs médicaux sur le suicide autres que les troubles psychiatriques, comme les maladies chroniques, est peu étudié.

Certains auteurs ont mentionné l'épilepsie comme facteur de risque de passage à l'acte suicidaire dont l'importance varie en fonction de la sévérité de la maladie (4) .

D'autres maladies chroniques comme les cancers (9) et la sclérose en plaques (10) peuvent être significativement associées à un risque accru de comportement suicidaire ou de décès par suicide.

Cependant, on observe une forte variation des ratios standardisés de mortalité par suicide de patients souffrant de cancer d'une étude à l'autre. Ainsi, l'étude de la prévalence de décès par suicide et d'idéations suicidaires pour les patients souffrant de cancer mériterait d'être approfondie.

Les facteurs de risque sont, outre les caractéristiques du cancer (selon le site, le pronostic et les séquelles fonctionnelles), l'existence de troubles de santé mentale et les caractéristiques sociodémographiques.

Les maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde seraient associées à une plus grande proportion de troubles anxieux et dépressifs (13 à 48 % des patients) ce qui est un facteur de risque indépendant de mortalité avec un OR de 2.2, en diminuant la qualité de vie des patients et en augmentant le risque suicidaire (11).

L'abus de substance (drogue, alcool) :

La prise d'alcool a fait l'objet d'évaluations multiples (12) qui montrent la complexité des liens entre abus d'alcool et comportement suicidaire. Ainsi, il apparaît que les effets de l'abus d'alcool à long terme sont probablement relayés par les effets associés à l'humeur et aux relations sociales. Un abus d'alcool chez des individus non alcoolo-dépendants pourrait ainsi constituer un risque accru de suicide du fait des effets directs à court terme de l'alcool sur l'humeur, les processus cognitifs et l'impulsivité. Cet effet apparaît particulièrement fort chez les jeunes, notamment dans le contexte de l'alcoolisation massive sur une période très courte (binge drinking). Selon l'équipe de Conner (13), l'agressivité, l'impulsivité, la sévérité de l'alcoolisation, le désespoir et les affects négatifs seraient des facteurs prédisposants chez les patients

alcooliques (c'est-à-dire qui augmentent la vulnérabilité au geste suicidaire), tandis que les événements interpersonnels au cours de la vie et la dépression seraient des facteurs précipitants (c'est-à-dire qui, dans un contexte particulier, provoquent le geste suicidaire).

Une revue de la littérature (14) rapporte un ratio standardisé de mortalité 10 fois plus élevé traduisant un risque plus important de mourir par suicide pour des individus ayant des troubles liés à la consommation d'alcool par rapport à la population générale. Ce risque est 13 fois plus important pour des consommateurs d'opioïdes, 14 fois plus important pour les usagers des drogues par voie intraveineuse et enfin 17 fois plus important pour des individus ayant un usage de drogues mixte.

Les limites de ces études sont toutefois nombreuses : manque de groupe contrôle, biais de sélection et taille d'échantillon souvent faible. Par ailleurs, dans de nombreuses études, des tests d'alcoolémie n'ont pas été réalisés.

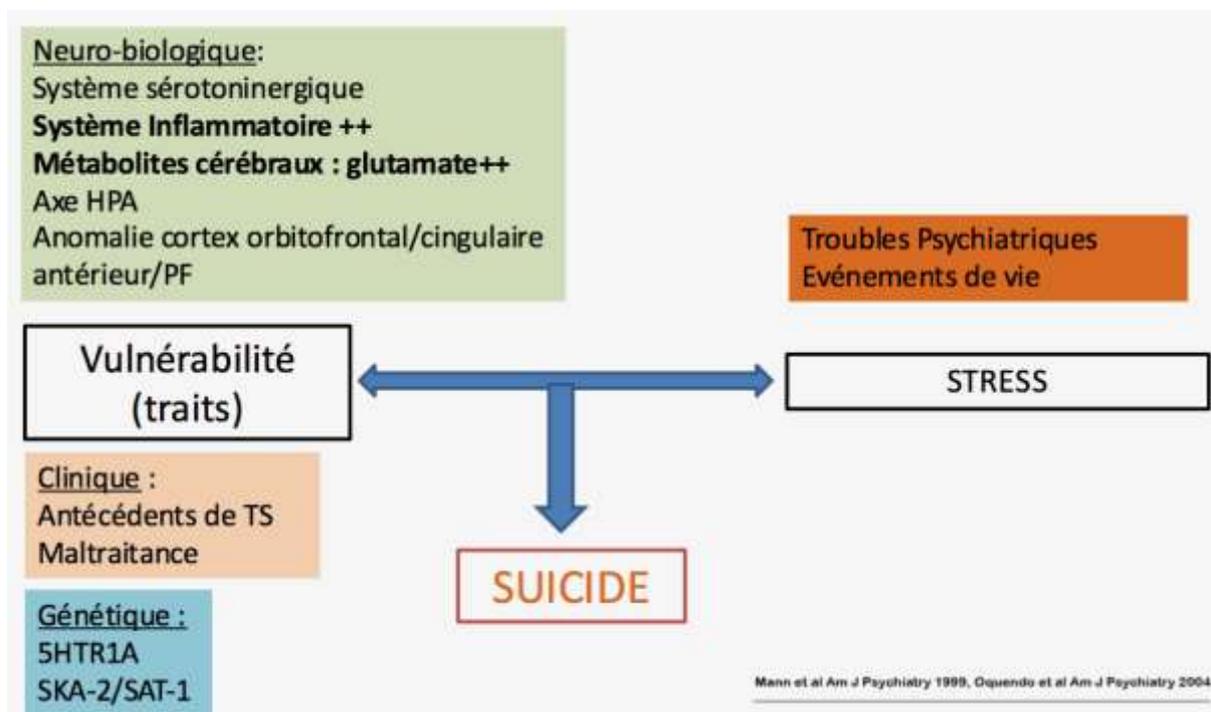
1.2.3. Bases neurobiologiques des conduites suicidaires : vulnérabilité individuelle du passage à l'acte

En partant du constat que pour un même contexte et pour des facteurs de risques similaires, les réactions, dont les CS, ne sont pas identiques d'une personne à l'autre ; cela supposerait que seuls les individus porteurs d'une vulnérabilité spécifique réaliseront un geste suicidaire lorsqu'ils sont soumis à un contexte de vie difficile ou stressant.

Le **modèle « stress-vulnérabilité »** (15) (16) postule que tous les sujets qui réalisent des gestes suicidaires sont en proie à des difficultés existentielles et la quasi-totalité de ces individus souffrent de troubles psychiatriques. Une étude d'autopsie psychologique montre que plus de 90% des personnes suicidées avaient souffert d'une maladie mentale (6). Cependant, cela ne doit pas masquer le fait que 90% des personnes présentant une maladie mentale ne tenteront jamais de se suicider (7). Ce sont alors deux conditions nécessaires mais non suffisantes à la survenue d'un acte suicidaire. Ainsi une prédisposition spécifique, indépendante des troubles psychiatriques est également essentielle et mettrait en jeu des déterminants génétiques, neurobiologiques et cognitifs qui feraient des CS une entité nosographique à part entière. Suivant ce modèle, les CS sont perçues comme résultant d'une interaction entre des facteurs de vulnérabilité et des facteurs contextuels (événements de vie stressants, le plus souvent sociaux, par exemple licenciement, divorce, perte d'un être cher et psychopathologie aigüe). Seuls les

sujets les plus vulnérables, lorsqu'ils sont soumis à ces facteurs de stress, sont à risque de vivre une crise suicidaire, et éventuellement de passer à l'acte.

Schéma du modèle stress-vulnérabilité :



Ce modèle initialement fondé sur l'analyse clinique, s'appuie également sur des données récentes neurobiologiques, génétiques et de neuro-imagerie. (17)

Sur le plan clinique, la vulnérabilité suicidaire est particulièrement sous-tendue par des traits de personnalité tels que l'impulsivité agressive, la colère, la violence et la propension au pessimisme et au désespoir. Les antécédents de TS personnels et familiaux sont les principaux facteurs de risque avec 30 fois plus de risque de récurrence surtout la première année qui suit le geste. L'existence d'abus dans l'enfance est aussi un facteur de risque majeur de passage à l'acte suicidaire face à l'adversité. (18,19)

Sur le plan génétique, des résultats sont en faveur d'une héritabilité de 50% des polymorphismes génétiques associés au risque suicidaire (20–22). Des auteurs ont mis en évidence l'existence d'une altération épigénétique du système glucocorticoïde dans l'hippocampe de sujets suicidés ayant été victime de maltraitance dans l'enfance (23). Cela permet une meilleure compréhension de l'interaction entre gènes et environnement (notamment précoce) à l'origine de la vulnérabilité suicidaire. Deux études récentes ont en

revanche suggéré l'existence de biomarqueurs de risque suicidaire. Il s'agit de deux études qui suggèrent que pour les gènes SKA2 et SAT1, des polymorphismes (certaines formes de ces gènes) ou des modifications épigénétiques pourraient prédire la survenue d'idées de suicide, de tentative de suicide ou le suicide abouti (24,25). Ces travaux doivent être répliqués pour être confirmés.

Au niveau biochimique, les dysfonctionnements du système sérotoninergique et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe du stress) sont en accord avec les études génétiques et épigénétiques. Un taux bas de 5-HIAA (principale métabolite de la sérotonine) dans le LCR est associé à un risque accru de décès par suicide. L'hyperactivité de l'axe du stress est aussi impliquée dans la vulnérabilité suicidaire, ainsi un défaut de freination par la dexaméthasone chez des patients souffrant de dépression est à risque accru de décès par suicide (OR 4,5)(26) (27).

Des études post mortem ont aussi confirmé l'implication d'altérations sérotoninergiques et glucocorticoïdes au niveau du cortex préfrontal. (28)

De nombreuses études de **neuro-imagerie structurale et fonctionnelle** montrent que les déficits neuro-cognitifs (29,30) comme la prise de décision (31,32), le contrôle exécutif (33,34), la sensibilité au rejet social, la douleur psychique (29,30) et la fluence verbale sont associés à des anomalies d'activation de certaines régions cérébrales telles que le cortex orbito-frontal (COF), cingulaire antérieur (CCA) et préfrontal dorso-latéral (CPFDL) chez les patients vulnérables pour le suicide.

1.3. Inflammation et conduites suicidaires

L'étude des marqueurs biologiques de l'inflammation associés aux CS suscite un intérêt croissant. En effet, ces marqueurs permettent la détection précoce des patients vulnérables et favorisent la réalisation d'actions préventives, via une meilleure compréhension de la physiopathologie du suicide. Parallèlement aux preuves de l'altération du processus inflammatoire dans les troubles de l'humeur, en particulier l'épisode dépressif majeur (35) et le trouble bipolaire (36), un nombre croissant de données suggèrent un lien entre inflammation et CS indépendant des pathologies psychiatriques. Les éléments de preuve soutenant le rôle de l'altération des marqueurs inflammatoires dans les CS sont fondés sur l'hypothèse que la perception d'une menace qui conduit des individus à envisager le suicide, peut activer des réponses biologiques au stress incluant des réponses inflammatoires qui conduisent à des anomalies de l'axe du stress, du système sérotoninergique et du système glutamatergique, trois systèmes qui concourent à la neurobiologie suicidaire (37). Deux méta-analyses et une revue de la littérature récentes réalisées par notre équipe suggèrent la présence d'anomalies inflammatoires chez les suicidants associées à l'augmentation des concentrations de cytokines plasmatiques pro-inflammatoires (**IL 1b, IL6, TNFa**) et à une diminution des concentrations de cytokines anti-inflammatoire telles que l'**IL2** en comparaison à des patients non suicidants (38,39).

Des observations cliniques appuient l'hypothèse du rôle de l'inflammation dans les CS. Des effets secondaires psychiatriques ont été rapportés lors des thérapies immunes par activations de cytokine. Un risque suicidaire accru a été démontré chez les patients traités par cytokines pour les maladies comme le mélanome, l'hépatite C, le VIH et la sclérose multiple (40–43). L'administration de cytokines inflammatoires telles que l'**interféron α** (traitement de l'hépatite C) à des sujets contrôles augmente la concentration de glutamate dans les NGC et le cortex cingulaire antérieur (CCA) dorsal et favoriserait l'apparition d'une humeur dépressive et du risque suicidaire (44). Des associations sont rapportées entre allergie, asthme et idées/comportements suicidaires avec une variation saisonnière. Chez les sujets atopiques le taux de suicide est plus important durant la période de printemps et début d'été qu'ils aient des antécédents de trouble psychiatrique ou non (45–47). Une étude de cohorte prospective sur 45 788 femmes a montré une association prédictive entre le taux d'IgG *T. gondii* et conduites suicidaires, tentatives de suicide violente et suicide abouti (48). Cela pourrait être médié par une élévation des cytokines pro-inflammatoires mais aussi du fait que *T gondii* peut modifier le taux

de testostérone, dopamine, l'impulsivité et l'agressivité (49,50) . D'autre part une étude de cohorte rapporte que le taux de décès de cause naturelle était deux fois plus important chez les personnes ayant des conduites suicidaires (51) et le risque de maladies coronariennes est multiplié chez les patients ayant des CS (52). Fait intéressant, les conditions associées à une inflammation accrue comme l'obésité, les traumatismes de l'enfance, et les pathologies somatiques inflammatoires ont également été liées à une réponse réduite aux antidépresseurs (53,54).

De nombreux travaux montrent l'existence d'anomalies des marqueurs inflammatoires périphériques chez les patients suicidés, indépendamment du diagnostic psychiatrique (55). Il s'agit des cytokines (**IL2 IL2r, IFN gamma, IL4, IL5, IL6, IL10, TNFa, IL8, TGFb1**), les chemokines (**MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11**), la protéine C réactive (**CRP**), le **VEGF** et la **kynurénie**. Une méta-analyse rapporte que les patients avec CS avaient une augmentation significative de **IL1b** et **IL6** dans le sang périphérique, et une diminution in vitro du taux sanguin de **IL2** versus patients non suicidants et sujets sains (56). D'autres méta-analyses ne rapportent pas d'altération de l'**IL2** chez les patients avec un état dépressif majeur suggérant que ce marqueur pourrait être spécifique et indépendant des CS. Dans une étude de notre équipe nous avons retrouvé que le taux de **CRP** était associé aux TS après ajustement sur plusieurs facteurs de confusions. En prenant le taux de $CRP < 1$ comme référence ; l'OR des TS pour une **CRP** entre 1 et 3 était de 2.26; 95% IC [1.17; 4.36] et 2.48; 95%CI [1.13; 5.46] pour une $CRP > 3$. La **CRP** n'était ni associée aux idées suicidaires en cours ni à la durée entre le dernier geste et le prélèvement (Courtet et al. Submitted). Ce résultat suggère que le taux de **CRP** peut représenter un facteur trait des tentatives de suicides avec un risque de CS plus élevé chez les patients présentant une inflammation de bas grade $CRP > 3\text{mg/l}$. Ivkovic et son équipe (57) montrent que le **rapport neutrophile sur lymphocyte** (NLR) pourrait prédire le risque de suicide chez des patients bipolaires euthymiques. En effet ils observent une augmentation du rapport neutrophile sur lymphocyte chez des patients bipolaires euthymiques ayant fait un geste suicidaire en comparaison à des témoins sains. Les chemokines peuvent jouer un rôle dans les processus de régulation neurobiologique impliquant les troubles psychiatriques par leurs effets anti/pro inflammatoires, leur action sur la neurotransmission et la neuromodulation, l'action sur les cellules souches et progénitrices et les effets sur le neurodéveloppement (58). Certaines **chemokines** sont associées avec des troubles psychiatriques cependant il n'y a pas de différence

significative entre les patients avec et sans CS. Il est encore trop tôt pour proposer des conclusions.

Ces anomalies sont à la fois présentes au niveau du sang périphérique mais aussi au niveau central avec des anomalies de la microglie ainsi qu'une activation du système monocyte-macrophage dans les conduites suicidaires (études histologiques post mortem et tomographie par émission de positon in vivo). De nombreuses études ont montré des altérations des taux de cytokines dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients atteints d'épisode dépressif caractérisé (59,60) et des niveaux élevés de cytokines à l'adolescence ont été associés à une susceptibilité accrue à la dépression et CS à l'âge adulte (61). Les altérations du système immunitaire retrouvées dans les cerveaux des sujets victimes de suicide suggèrent que ces cytokines pourraient émerger du système central et diffuser vers la périphérie ou, au contraire, être produites par des cellules immunitaires périphériques et avoir un effet au niveau cérébral (38).

Des données récentes mettent en évidence le rôle important dans les CS de la **voie de l'acide quinolinique et kynurénique** (des agonistes des récepteurs glutamatergiques du N-méthyl-D-aspartate (NMDA)) avec une corrélation entre taux d'acide quinolinique et suicide (62). L'inflammation et l'altération du métabolisme du glutamate sont deux voies impliquées dans la physiopathologie de la dépression et des CS et pourraient être liées.

De plus, des taux élevés de marqueurs pro inflammatoires dans la dépression seraient associés à une augmentation du taux de glutamate dans le CCA qui aurait alors un effet neurotoxique. Par ailleurs, à l'exemple de la kétamine (63) les stratégies thérapeutiques ciblant le glutamate sont efficaces chez les patients déprimés avec une inflammation accrue. L'importance du glutamate dans la dépression a été particulièrement soulignée par l'émergence de l'antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, la kétamine, en tant qu'antidépresseur à action rapide(64,65). Un certain nombre d'études montrent que la kétamine possède également des propriétés anti-inflammatoires. De nombreuses études cliniques et précliniques ont montré des preuves de réduction de l'inflammation avec la kétamine (66,67) ; dans les modèles animaux, la kétamine est capable de réduire les symptômes dépressifs induits par l'inflammation et de diminuer les niveaux de cytokines inflammatoires cérébrales(68,69). Cependant elle n'a aucune efficacité sur ces symptômes si on inactive la transmission du glutamate. Des éléments de preuve suggèrent qu'un changement au niveau de l'inflammation peut influencer la transmission glutamatergique au niveau cérébral (44,59,70). Une dysrégulation des taux de glutamate est

constatée au niveau du cortex frontal et des noyaux gris centraux ayant pour conséquence une diminution de la connectivité du circuit de récompense corticostriatal (71).

D'autre part, des polymorphismes dans les gènes associés à la réponse inflammatoire ont montré qu'ils pouvaient prédire le développement de CS (72–74). Des auteurs proposent un modèle « gène x environnement » faisant l'hypothèse qu'il existe un génotype spécifique pouvant être modulé sous l'effet de l'adversité environnemental (75). Suchankova (76) montre une association entre le gène de la CRP (+1444CT, rs1130864) et les CS. L'allèle +1444CT est lié à des taux élevés de CRP et est associé avec les tentatives de suicide et l'impulsivité. D'autres gènes ont été évalués sans résultat significatif.

La littérature sur l'utilisation des agents anti-inflammatoires dans les CS est encore très pauvre et peu convaincante (77–79), cependant ce domaine de recherche évolue et la multiplication d'études avec des designs plus rigoureux révéleront probablement un jour l'utilité des traitements anti inflammatoires dans les CS. (80)

Résumé des principaux marqueurs inflammatoires impliqués dans les conduites suicidaires :

- **Élévation** significative d'**IL1b** et **IL6** : sang périphérique et cerveaux post mortem chez patients avec conduite suicidaire vs non suicidaires et témoins sains
- **Élévation** significative de **CRP** et **IL10** chez patients avec conduites suicidaires vs témoins sains
- **Augmentation** significative de **TGFb** plasmatique chez les patients avec CS vs témoins sains
- **Augmentation** du **rapport neutrophiles/lymphocytes** chez les patients avec CS vs témoins affectif vs témoins sains
- **Diminution** significative d'**IL2** et **IL4** sang périph chez patients avec conduite suicidaire vs non suicidaires et témoins sains
- **Diminution** d'**IL 8** dans le LCR chez patients avec conduite suicidaire vs témoins sains

1.4. Rôle de la voie glutamatergique dans la dépression et les conduites suicidaires : lien avec l'inflammation

Sur le plan physiopathologique, l'hypothèse monoaminergique de la dépression et des CS a longtemps fait foi mais cette hypothèse tend de plus en plus à être remise en question. La meilleure compréhension des mécanismes cérébraux et en particulier du métabolisme du glutamate pose les bases de nouvelles hypothèses physiopathologiques de la dépression et des CS, et donc de nouvelles pistes thérapeutiques potentielles.

La kétamine est un anesthésique qui interagit avec le glutamate (neurotransmetteur impliqué dans la dépression et les CS). Un grand nombre de données cliniques suggère un effet de réduction des idées de suicide chez les patients déprimés et pourrait agir sur le risque suicidaire non seulement à travers ses propriétés antidépressives mais également via son effet sur le système glutamatergique et sur les anomalies de l'inflammation (81) (82).

La théorie « classique » de la dépression envisage cette maladie comme liée à un déficit en monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) au niveau cérébral. Les antidépresseurs actuels (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) inhibent la recapture de ces neurotransmetteurs et augmentent donc leur concentration intra-synaptique : la correction de ce déséquilibre chimique est considérée comme vecteur de l'efficacité thérapeutique. Cependant, plusieurs éléments remettent en cause au moins partiellement cette conception théorique. En effet, le délai d'action clinique des antidépresseurs est retardé d'environ quatre semaines alors que les taux de neurotransmetteurs synaptiques se normalisent beaucoup plus rapidement, ce qui suggère un mécanisme d'action indirect n'impliquant pas uniquement la neurotransmission mono-aminergique (83). Aucune corrélation franche n'a été établie entre un éventuel déficit en sérotonine ou noradrénaline (mesuré par exemple dans le LCR) et l'état dépressif. Cependant de nombreuses publications rapportent un lien fort entre les CS et les anomalies du système sérotoninergique au niveau de la neurotransmission et génétique (84,85). La réponse des antidépresseurs sur la dépression et les CS est encore trop faible et des nouvelles hypothèses physiopathologiques ont donc émergé à partir de ces constatations, mettant principalement en avant des mécanismes neuroinflammatoires et le système glutamatergique.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central, se liant à des récepteurs ionotropes (NMDA, AMPA et kaïnate) ainsi que métabotropes (M-glu). Il serait directement impliqué dans la physiopathologie de la dépression et des CS via son rôle sur la neuroplasticité cérébrale (86).

En effet, des modèles récents associent la dépression à une atrophie neuronale et à une diminution de la connectivité synaptique au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe (87). Le glutamate serait à l'origine de cette neuroplasticité « négative » : un stress clinique et biologique chronique majorerait les concentrations extracellulaires de glutamate et induirait une stimulation des récepteurs NMDA excessive par rapport à celle des récepteurs AMPA (rapport AMPA/ NMDA amoindri). Cela entraînerait la baisse d'expression de deux éléments clés au niveau moléculaire : un facteur neurotrophique, le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), et une voie de signalisation complexe, le système mTOR. Ces inactivations partielles aboutissent à une atrophie neuronale (rétraction dendritique, diminution de l'arborescence dendritique et du nombre de synapses). Des taux abaissés de BDNF et de protéine mTOR ont d'ailleurs été mis en évidence dans le LCR et le sérum de patients dépressifs, la normalisation de ces taux étant corrélée à la réponse aux antidépresseurs (88).

De plus, l'altération de la voie glutamatergique dans les troubles de l'humeur implique une dysrégulation de l'inflammation. En effet on observe de façon significative une augmentation de l'inflammation chez les patients souffrant de trouble de l'humeur avec CS via des cytokines inflammatoires impliquées dans la dysrégulation du métabolisme du glutamate au niveau astrocytaire et microgliale (89).

Des taux élevés de marqueurs pro inflammatoires dans la dépression seraient associés à une augmentation du taux de glutamate dans le CCA (44).

Une anomalie de la voie de la kynurénine chez les patients suicidants conduirait à des changements dans la neurotransmission du glutamate et de la neuro inflammation(90). La voie de la kynurénine est initiée par la dégradation du tryptophane. La kynurénine est un précurseur des composés bioactifs comme l'acide quinolinique (QUIN) qui active la neurotransmission du glutamate via le récepteur N-méthyl-D-aspartate NMDA, l'acide kynurénique (KYNA) l'acide picolinique (PIC) et l'acide 3-hydroxyanthranilique (3-HAA)(69) (Scwartz 2012)(90) . Des cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron γ , l'interleukine 1b et l'IL6 peuvent activer cette voie (Schwieler 2015, Urata 2014). De plus le tryptophane est un précurseur de la sérotonine.

L'inflammation pourrait aussi réduire la disponibilité du tryptophane et par conséquent réduire la synthèse de sérotonine.

Une large méta-analyse rapporte que le niveau bas de Glu/Glx dans la dépression unipolaire est en contraste avec le niveau haut trouvé dans les dépressions bipolaires (91). Cependant les résultats sont souvent variables probablement à cause de l'hétérogénéité des diagnostics et de la classification du trouble (92,93). Une méta-analyse utilisant la spectroscopie par résonance magnétique n'a pas montré de différence significative dans les concentrations de Glx chez les patients dépressifs unipolaire (93) tandis qu'une autre méta analyse avec des critères d'inclusion plus restreints rapporte une association entre un taux bas de Glx dans le cortex préfrontal et la dépression unipolaire (94). La normalisation du niveau de Glx est rapportée chez les patients unipolaires après un traitement par ECT et ISRS (95,96).

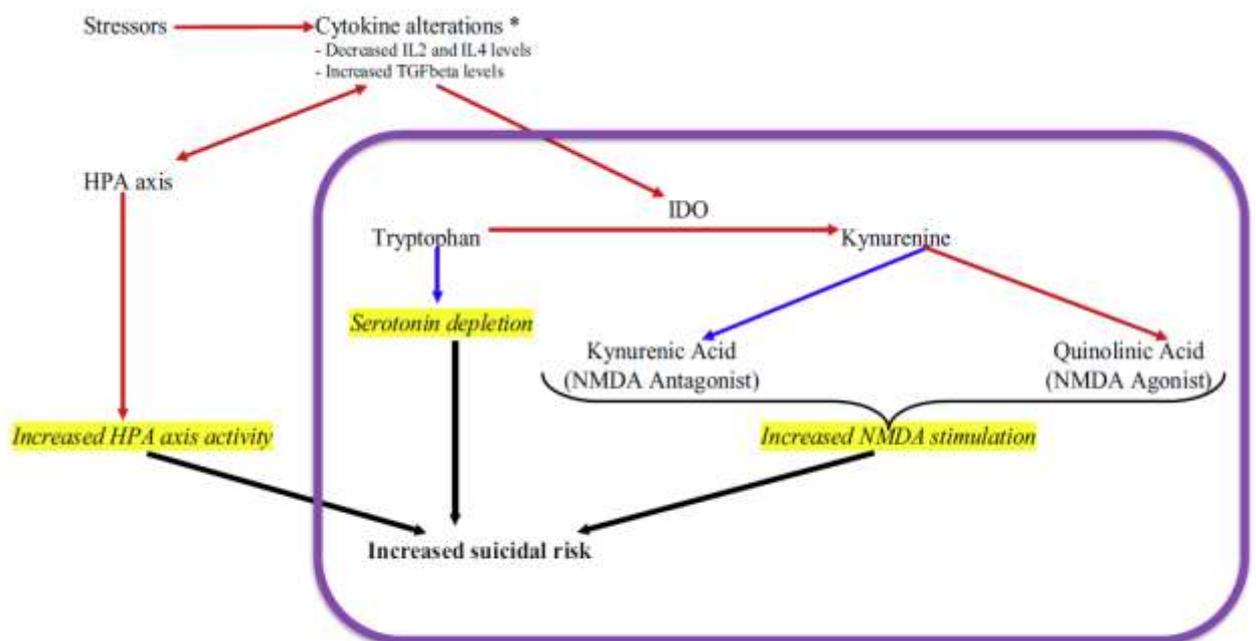
Les études post-mortem rapportent une altération de la neurotransmission du glutamate chez les patients déprimés avec une diminution du nombre et une altération du fonctionnement des transporteurs du glutamate à la surface des astrocytes (3,97–99) ainsi qu'une altération de l'expression génique chez les patients déprimés avec suicide abouti (100,101). De plus la perte d'astrocytes et d'oligodendrocytes, qui jouent tous deux un rôle central dans la clairance du glutamate, est l'un des résultats les plus reproductibles concernant la perte de cellules dans le cerveau des personnes déprimées (102,103). Des études post mortem ont aussi rapporté une down-régulation de plusieurs gènes associés à la synthèse des transporteurs de glutamate dans le cerveau incluant SLC1A2, SLC1A3 et L-glutamate-ammoniac ligase (GLUL) chez les patients souffrant de dépression (97,104). De plus, la diminution de l'expression de la glutamine synthétase (l'enzyme astrocytaire qui détoxifie le glutamate en le convertissant en glutamine) a également été détectée dans des études post-mortem de patients déprimés victimes de suicide (97,103,105,106).

D'autre part une augmentation de la CRP chez des patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé semble être associée à une augmentation du glutamate dans les ganglions de la base et cette augmentation apparaît associée à une augmentation de symptômes comme l'anhédonie et le ralentissement psychomoteur (44).

Au final, l'action antidépressive des antidépresseurs mono-aminergiques serait probablement en lien avec la modification de la balance NMDA/AMPA à moyen terme et leur efficacité thérapeutique serait corrélée à une neuroplasticité accrue via l'augmentation du BDNF

et la stimulation de la voie mTOR. Ces effets biologiques sont observés après une administration prolongée d'antidépresseurs, ce qui correspond au délai d'action cliniquement observé. Concernant le processus suicidaire, il a notamment été montré que l'expression post mortem de BDNF et de son récepteur le TrkB était moins importante au niveau cérébral chez des patients décédés par suicide par rapport à des sujets témoins, et ce de manière indépendante à un état dépressif sous-jacent, suggérant un rôle potentiel de la neuroplasticité dans le processus suicidaire médié indirectement par le métabolisme glutamatergique (107). L'hypothèse d'une modulation plus directe de ces systèmes afin d'obtenir une action antidépressive et anti-suicidaire plus rapide, par exemple en agissant sur les récepteurs NMDA, semble donc séduisante.

Implication de la voie de la kynurénine : lien entre l'inflammation et la voie glutamatergique dans les conduites suicidaires



D. Ducasse et al. Brain, Behavior, and Immunity (2015)

1.5. Données d'imagerie dans les conduites suicidaires

Les conduites suicidaires apparaissent associées à des anomalies structurales, fonctionnelles et spectroscopiques identifiables en imagerie par résonance magnétique.

1.5.1 Imagerie structurale dans les conduites suicidaires

En imagerie morphologique, plusieurs études ont confirmé le rôle important des régions ventrales et dorsales du cortex préfrontal dans la vulnérabilité suicidaire.

Les patients avec CS indépendamment du diagnostic ont un volume diminué de matière grise avec moins de densité que les témoins affectifs et volontaires sains dans plusieurs régions cérébrales dont le cortex préfrontal, temporal, pariétal, occipital (108–110), le putamen, le striatum (111), le noyau lenticulaire, l'insula et le cervelet (112). Les patients déprimés avec CS ont un volume de substance blanche plus faible dans les régions frontal et pariétal, la capsule externe et le cervelet en comparaison aux patients déprimés sans CS (110). Cependant ce volume est plus important dans les régions du cortex orbital ou préfrontal ventral chez les patients souffrant de schizophrénie avec CS (113). Certains auteurs suggèrent qu'une hyperdensité au niveau subcortical et péri-ventriculaire serait associée à une histoire de TS avec un odds ratio de 4.7 à 8 (114,115).

Une réduction de la substance grise du COF a été retrouvée dans plusieurs études de population différentes chez des suicidants avec diagnostic de schizophrénie (108,116–118), de maladie dépressive (116,117) ou bipolaire (109) par rapport aux témoins sains. D'autres études ont montré les mêmes anomalies chez des patients ayant commis des tentatives de suicide graves/à haut potentiel léthal (112) (119) ou chez des patients déprimés suicidants (120) en comparaison à une population de sujets sains.

Les études explorant le CPFDL ont fréquemment rapporté une réduction de volume de substance grise chez les patients suicidants par rapport à des patients contrôles (109,116,118). Ces résultats sont indépendants du niveau de dépression et on retrouve un volume de matière diminuée du cortex préfrontal chez des patients euthymiques avec antécédents de TS versus sans antécédents (121). Ces résultats montrent les liens étroits entre des modulations cérébrales et la combinaison de marqueurs traits qui forment une diathèse des CS.

Des altérations du CCA ont été rapportées chez un groupe de patients suicidants par rapport à des patients déprimés non suicidants et des sujets sains notamment avec un volume de substance grise plus faible (116,118,122–124).

Enfin les régions corticales temporales (notamment du gyrus temporal supérieur) ont été impliquées dans plusieurs études d'imagerie cérébrale (109,110,116,118) montrant en analyse globale un volume réduit chez les patients suicidants par rapport à des patients contrôles.

Des lésions de la substance blanche ont été identifiées comme potentiel marqueur biologique de conduites suicidaires (125,126). Une méta-analyse a mis en évidence un nombre significativement plus élevé de lésion de la substance blanche chez les suicidants par rapport à des non suicidants, dans différents groupes d'âge (127). Des hypersignaux sous-corticaux de la substance grise (128) et de la substance blanche profonde (126,129), des hypersignaux périventriculaires (125,126) ainsi que davantage de lésion de la substance blanche (130) ont été rapportés chez les suicidants par rapport à des témoins déprimés. Il est possible que la présence de ces lésions participe à une diminution des capacités cognitives et ainsi favorise l'émergence d'idées ou passage à l'acte suicidaire face à des facteurs de stress. Ces observations sont confortées par les données de l'imagerie du tenseur de diffusion exposées ci-après.

Pour résumer, la majorité des études d'imagerie structurale rapporte une réduction du volume de matière grise chez les patients avec CS même en comparaison a des contrôles atteints de troubles psychiatriques. Les régions les plus impliquées sont : le cortex préfrontal, temporal, les noyaux gris centraux et l'insula. Cependant, en raison des différences de méthodologies par rapports aux régions d'intérêts, la force des aimants, l'hétérogénéité des échantillons et aussi le temps passé depuis la dernière tentative de suicide il est prématuré de synthétiser ces résultats afin d'établir un modèle anatomique significatif des patients souffrant de CS.

1.5.2. Imagerie de tenseur de diffusion dans les conduites suicidaires et imagerie d'activation

Des modifications de connectivité structurale de la substance blanche ont été suggérées chez les suicidants par des études utilisant l'imagerie de tenseur de diffusion (DTI). Le DTI utilise la fraction d'anisotropie (FA) pour mesurer l'intégrité et la direction des fibres neuronales du cerveau. Il a été rapporté une fraction d'anisotropie réduite dans la partie antérieure gauche de la capsule interne et du noyau lenticulaire droit, du COF gauche et du thalamus des suicidants en comparaison aux non suicidants.

Dans le COF, la comparaison de patients bipolaire et unipolaire avec TS versus sans TS montre des FA plus faibles avec une altération de la substance blanche (131,132).

Dans le CPF, les patients déprimés suicidants avaient une FA diminuée vs patients non suicidants au niveau dorsomédial et médial gauche avec une réduction de la projection des fibres neuronales de la capsule interne au COF et au thalamus (133,134).

Des anomalies de la substance blanche (FA diminuée) ont été retrouvée chez des jeunes suicidants cependant les lésions de la substance blanche n'apparaissent que plus tardivement avec l'âge et pouvaient représenter d'autres processus pathologiques tels que l'athérosclérose cérébrovasculaire. Une étude chez la personne âgée rapportée plus de lésions de la substance blanche de base et une mauvaise évolution chez les patients déprimés avec TS vs sans TS (130).

Pour résumer les anomalies de la substance blanche chez les suicidants touchent des réseaux neuronaux participant à la prise de décision et au processus cognitif et émotionnel. Ce sont des processus qui sont fortement impliqués dans la vulnérabilité au risque suicidaire.

Toutefois cette technique permettant la construction d'un modèle plus dynamique et interactif des dysfonctionnements neuronaux des suicidants a été peu utilisée à ce jour et des études avec des cohortes plus importantes permettraient d'avoir des éléments de preuves plus solides (131,132,134,135).

En imagerie d'activation, les suicidants présentent une moindre activation du COF latéral gauche lors des choix risqués par rapport à des choix avantageux lors de la tâche de prise de décision (136). Lors des tâches explorant l'inhibition implicite, des études ont montré chez des patients suicidaires une activité cérébrale élevée du CPFDL bilatéral et du gyrus supra marginal

au cours du processus de détection d'erreur de tâche, en plus d'une activation gauche du CCA (18). Dans une population d'adolescents (137) a été observée lors de tâche classique d'inhibition du go / no go , une activation réduite du CCA droit chez les suicidants par rapport à des patients contrôles. Un déficit du contrôle exécutif, possiblement en lien avec un réseau fronto-pariétal, conduirait donc à une réduction de la capacité à répondre de façon adaptative aux facteurs de stress, augmentant la probabilité d'envisager le suicide comme seule solution évidente chez des personnes vulnérables.

Des auteurs rapportent une hyper connectivité entre le cortex cingulaire postérieur (CPC) et le cortex préfrontal médial (CPFm) et une hypo connectivité dans le sens inverse chez les patients souffrant de schizophrénie présentant un risque élevé de suicide par rapport à des sujets sains. (138). L'activation du CPC était aussi associée à une augmentation de l'intensité de l'agressivité et du stimulus de vengeance (139). Ces études suggèrent que le CPC pourrait avoir des corrélats neuroanatomiques associés aux patients avec CS.

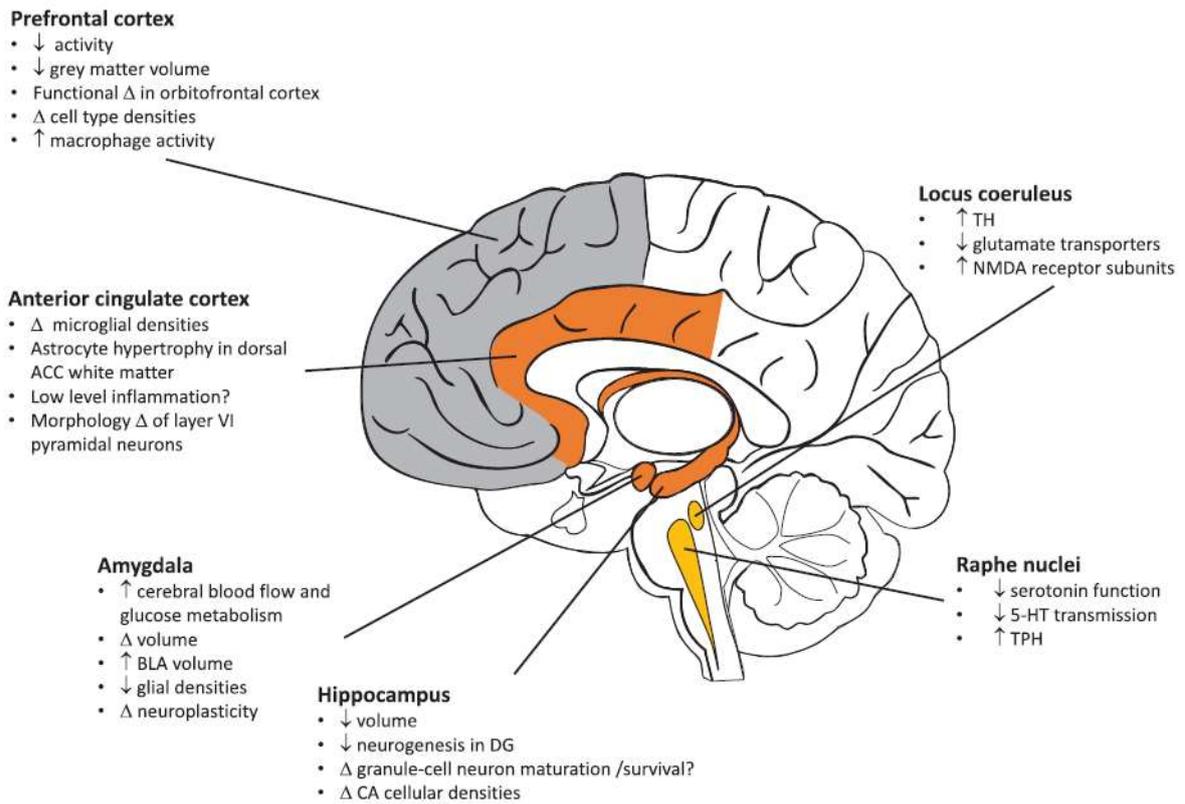
La performance à des tests de fluence verbale est diminuée chez des suicidants par rapport à des témoins affectifs (trouble de l'humeur sans antécédent de conduite suicidaire) ou sains avec une diminution de perfusion dans les régions CPFDL et CCA (140,141). Il est probable que la difficulté à générer des mots chez les suicidants rende compte de leur difficulté à verbaliser la douleur psychique à laquelle ils sont particulièrement sensibles et qui semble au cœur du processus suicidaire.

Une plus grande perception de la douleur psychique durant un épisode dépressif majeur a été suggérée chez les suicidants par rapport à des non suicidants (19). Cette douleur psychique serait associée à une activité réduite de la partie médiane du cortex préfrontal et à une augmentation de l'activation des cortex parahippocampaux, occipitaux et temporaux et du cervelet (142). Par ailleurs, la présentation de visage exprimant la colère conduit à une augmentation de l'activation du COF droit chez des suicidants en comparaison de patients contrôles, tous euthymiques (143,144). Cette hyper activation indiquerait une hypersensibilité au rejet social. D'autre part l'hyper activation du cortex cingulaire en réponse à des visages exprimant la joie de façon ambiguë pourrait indiquer la plus grande difficulté qu'ont les sujets suicidants à identifier un signal de soutien ou un signal positif dans leur environnement social. Cela conduit donc à l'étude du rôle de l'exclusion sociale dans la vulnérabilité suicidaire. Les raisons évoquées par les sujets qui réalisent des gestes suicidaires sont dans la majorité des cas en rapport avec des séparations, des conflits conjugaux ou d'autres problèmes relationnels (145) Toutes ces conditions

conduiraient à un sentiment de rejet social ou d'exclusion sociale. Il a été démontré que l'effet de l'exclusion sociale est en lien avec des régions cérébrales impliquées dans la vulnérabilité suicidaire : cingulaire antérieur et cortex ventral préfrontal (146). Aussi on peut faire l'hypothèse que les sujets porteurs d'une vulnérabilité suicidaire sont des sujets particulièrement sensibles aux signaux d'exclusion et de rejet social et, au contraire, particulièrement insensibles à des signaux de soutien social du fait de ces caractéristiques neuro-anatomiques. Dans ces conditions, les individus pourraient alors développer un sentiment de douleur psychologique et une neuro-inflammation qui sont également la conséquence de l'activation de ces régions cérébrales particulières.

Une étude de notre service menée sur des femmes bipolaire euthymiques avec antécédents de TS montre une activation plus faible au niveau de l'insula gauche et du gyrus supra marginal (impliquées dans la tolérance à la douleur et la cognition sociale) dans des conditions d'exclusion vs conditions d'inclusion sociale comparé aux femmes sans antécédents de TS (147). Ces résultats sont différents mais conforte l'idée que dans ces régions, les patients suicidants pourraient avoir un seuil de tolérance à la douleur plus élevé du fait d'une habitude aux événements de vie douloureux les rendant plus vulnérable au passage à l'acte.

Lutz et al (148) proposent un résumé schématique des régions cérébrales impliquées dans la dépression et les conduites suicidaires : comme vu précédemment les principales régions sont le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal et les modifications de ces structures peuvent intervenir à différents niveaux, que ce soit au niveau du volume cérébral, de la densité et morphologie cellulaire, des altérations des marqueurs inflammatoires, ou des modifications d'expressions des protéines et ARNm.



Lutz, Figure 3. Brain regions implicated in depression and suicidal behaviour

1.5.3. Spectroscopie par résonance magnétique (MRS) en psychiatrie

1.5.3.1 Généralités sur la technique

La spectroscopie par résonance magnétique est une technique de neuro-imagerie permettant de mesurer de façon non invasive la concentration de différents métabolites présents dans le cerveau. Initialement développée en biochimie organique dans le but de mesurer les concentrations de divers composés, in vitro et de façon non destructive, sa transposition à l'étude in vivo du cerveau humain permet d'appréhender les modifications biochimiques du cerveau, dont l'étude était jusque-là réservée à l'expérimentation animale ou post-mortem.

La spectroscopie du proton (H-MRS) est la plus utilisée en pratique clinique et en recherche biomédicale, du fait de sa simplicité de mise en place (aimants, antennes de radiofréquence émettrices, antennes réceptrices), de l'existence d'outils de post-traitement dédiés et de la validation de la technique. C'est la seule technique qui permet de mesurer le glutamate chez l'homme in vivo (149).

L'examen de spectroscopie poursuit deux objectifs :

- 1) Un objectif qualitatif, cherchant à identifier les métabolites en présence ;
- 2) Un objectif quantitatif, cherchant à estimer les concentrations respectives de ces différents métabolites. Ce dernier objectif requiert des outils de post-traitement dédiés.

Principe :

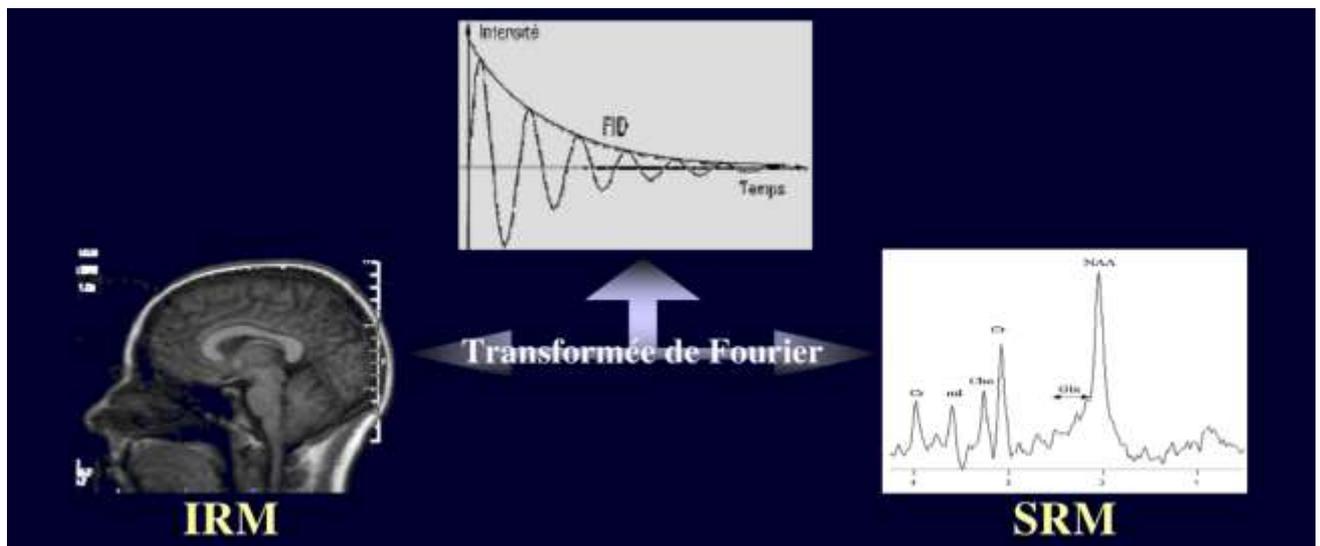
Le principe de résonance magnétique nucléaire (RMN) a été observé par Bloch et Purcell en 1946. Placés sous l'influence d'un champ magnétique statique, les noyaux du proton tournent autour de celui-ci à une fréquence caractéristique, appelée fréquence de Larmor. Le signal RMN enregistré à cette fréquence après la mise en place d'impulsions de radiofréquence est proportionnel au nombre de noyaux présents dans le volume étudié. En mesurant voxel par voxel le signal du noyau d'hydrogène, on peut reconstruire une cartographie de ce noyau, à la base de l'imagerie par résonance magnétique.

Grâce aux propriétés de résonance du noyau protonique et à son caractère ubiquitaire au sein de l'organisme, l'exploration de la composition moléculaire d'un tissu est ainsi possible. Pour cela, la spectroscopie utilise deux phénomènes physiques essentiels qui ne sont pas pris en

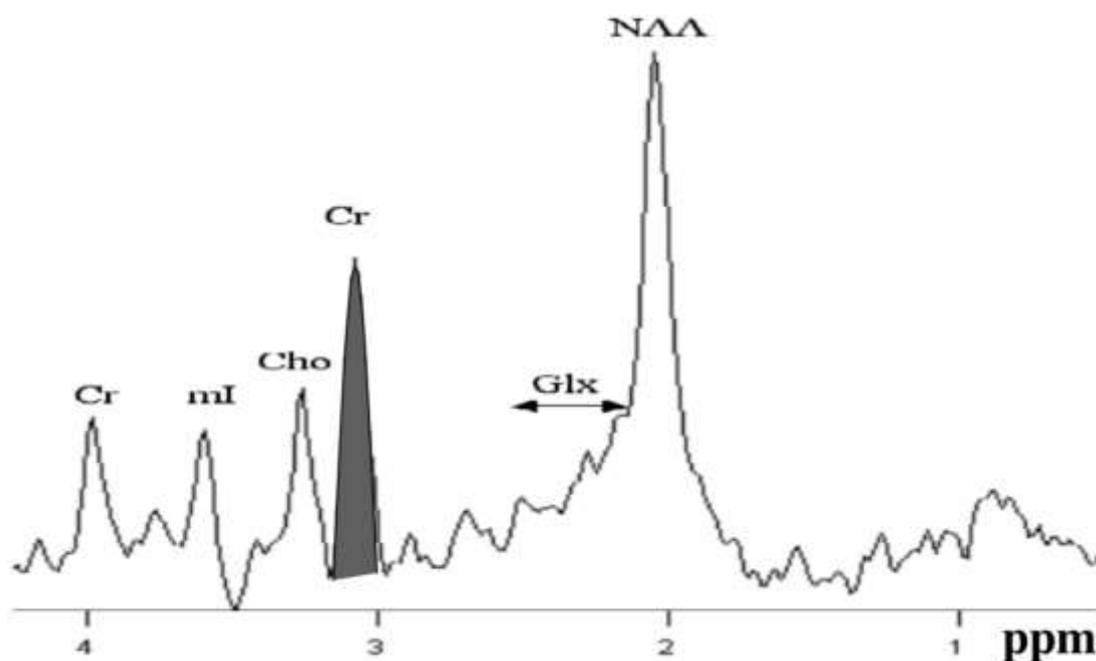
compte dans l'imagerie par résonance magnétique : le déplacement chimique et le couplage de spin (caractéristique physique de rotation d'un proton sur lui-même).

Le résultat d'une acquisition de spectroscopie se présente, comme en IRM conventionnelle, sous la forme d'un signal d'induction libre (FID).

A la différence de l'IRM qui offre une imagerie anatomique en coupes, l'acquisition de la séquence de spectroscopie va permettre d'obtenir un ou plusieurs spectres présentant un ensemble de pics.



La position de chaque pic le long de cet axe (unités en parties par millions : ppm ou en Hertz : Hz) est directement liée à la fréquence de résonance caractéristique d'un métabolite donné. Cette technique va ainsi permettre de distinguer, dans une région d'intérêt préalablement sélectionnée, les différentes molécules qui la composent à partir d'un métabolite de référence/étalon qui est le tétraméthylsilane (0,0 ppm). C'est le plus simple des organosilanes.



L'aire sous le pic correspond au nombre de protons participant à la formation du signal et exprime donc la concentration du métabolite.

Le nombre des métabolites détectés chez l'homme dépend très largement des conditions expérimentales. A très haut champ magnétique (7 teslas), il est possible de détecter de façon fiable jusqu'à 18 métabolites différents (150). Concernant le champ de la psychiatrie, les études sont majoritairement réalisées dans des champs magnétiques de 1.5 T et 3 T permettant l'étude de 5 principaux métabolites. L'imageur IRM 3 T disponible pour cette recherche nous permettra l'étude des métabolites suivants :

- **Le N-acétyl aspartate (NAA)** : marqueur de la viabilité et de la densité neuronale (151)
- **Le complexe glutamate–glutamine (Glx :Glu/Gln)**: neurotransmetteur, augmenté dans un certain nombre d'affections du système nerveux central (maladies métaboliques, anoxo-ischémie, encéphalopathie hépatique, maladies neurodégénératives) (152,153)
- **La choline (Cho)** : marqueur du métabolisme membranaire (154)
- **Créatine (Cr)** : c'est un marqueur du pool énergétique caractérisant l'état physiologique global du parenchyme cérébral
- **Le Myo-inositol (Myo)**: marqueur de la prolifération gliale et rôle osmorégulateur en cas de stress hypo ou hyperosmolaire (64)

L'intérêt croissant pour l'utilisation des techniques de neuroimagerie en psychiatrie est lié à leur facilité d'utilisation, la possibilité d'études in vivo, leur caractère non invasif et leur innocuité. Ainsi, un grand nombre de données est disponible à propos des affections telles que la schizophrénie, le trouble bipolaire ou encore la dépression unipolaire. Toutefois, peu d'études sont disponibles concernant les CS.

1.5.3.2 Données dans la dépression

Les études disponibles rapportent majoritairement une réduction du signal Glu/Glx dans le cortex préfrontal, limbique et cingulaire antérieur (92,155), et une corrélation négative entre le score de dépression selon l'échelle de Hamilton et le taux de Glutamate (91) chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé.

Fait intéressant, une étude comparant des groupes de patients déprimés bipolaires et unipolaires versus groupe contrôle observe tout d'abord une réduction du taux de glutamate dans le CAA chez les déprimés uni et bipolaires vs témoins sains avec une significativité chez les patients déprimés unipolaires. Les taux de glutamate périphérique dans les trois groupes ne sont pas différents significativement. (156)

Dans une population de femmes souffrant de dépression du post-partum comparées à des femmes n'ayant pas fait d'épisode dépressif dans le post-partum les taux de Glx et NAA dans le DLPF étaient significativement plus bas chez les patientes déprimées. (157)

Une revue de la littérature rapporte une diminution du taux de Glx (complexe glutamine glutamate) dans le CCA et le CPFDL chez les sujets souffrant de dépression unipolaire. Ce taux de Glx est augmenté dans la dépression bipolaire (92). De plus cette revue suggère une réduction du ratio glutamine/glutamate dans la dépression alors qu'il est augmenté dans la manie. Les auteurs font l'hypothèse que les cellules gliales sont altérées et réduites et augmente la conversion du glutamate en glutamine en fonction du trouble psychiatrique uni ou bipolaire. Cela pourrait ouvrir les portes à des nouveaux outils diagnostics.

Cependant une étude récente dans le modèle animal, Yoo et al 2018 (158) montre des résultats contradictoires. Les auteurs ont étudié les taux de glutamate in vivo (H1MRS) et in vitro dans le cortex préfrontal chez des rats avec symptômes dépressifs (induits par la privation de lumière pendant 6 semaines). Les taux de glutamate, myo-inositol, phosphocreatine et créatine totale

étaient significativement augmentés dans le cortex préfrontal chez les rats avec privation de sommeil vs sans de privation de sommeil.

Une autre étude de Henisberg et al 2017 (159) montre qu'il y a une augmentation des taux de Choline/Créatine moins importante ainsi que des taux plus faible de NAA/Créatine lors d'une phase de stabilité thymique dans une population de patients souffrant de dépression récurrente vs non récurrente. Cela suggérerait une détérioration et une moindre densité neuronale persistante chez des patients souffrant de dépression récurrente même en phase euthymique.

La littérature sur la spectroscopie par résonance magnétique et les troubles de l'humeur n'est pas abondante et reste critiquable devant la différence des contextes cliniques, des tailles d'échantillons faibles et des méthodologies d'acquisitions de SRM qui affectent les taux de métabolites cérébraux et en particulier le glutamate. De plus la présence de traitements pharmacologiques dans les populations étudiées est aussi un facteur limitant important.

1.5.3.3. Données dans les conduites suicidaires

Une étude montre des taux de NAA/Cr dans le CCA et CPF inférieurs chez des sujets déprimés avec tentative de suicide en comparaison avec des sujets sains (160). Une interprétation serait que ce taux bas de NAA dans des zones cérébrales comme la régulation de la douleur indiquerait un dysfonctionnement neuronal chez les patients avec un risque suicidaire.

Dans une population de sujets bipolaires de type 1 euthymiques il n'apparaît pas de différence significative des taux de métabolites dans le CPF entre deux groupes de sujets avec et sans histoire de TS (161).

Fait intéressant, une étude récente rapporte une élévation significative du rapport Myo-inositol/H₂O dans le CCA et CCP chez des vétérans avec antécédent de CS comparés à des vétérans sans conduite suicidaire (162). Le myo-inositol est un marqueur de prolifération gliale, ils font l'hypothèse que l'augmentation du ml dans le CCA et le CCP est représentative d'une activation microgliale et astrocytaires liées aux conduites suicidaires. D'autant plus que ce taux de ml/H₂O était corrélé positivement avec les scores de d'idéation suicidaire C-SSRS. L'équipe de Jollant retrouvait une élévation du rapport Myo/Cre dans le cortex préfrontal dorsal chez des patients déprimés avec et sans histoire de tentative de suicide comparé à des témoins sains (163).

Dans des analyses post mortem de patient morts par suicide, Shimon et al retrouvaient une anomalie du taux de myo-inositol au niveau cortical (164). De plus, une autre étude post mortem

rapportait une hypertrophie astrocytaire (101) ce qui coïncide avec le lien entre le myo-inositol prolifération astrocytaire.

En 2018, Prescott et al (165) observent dans une sous population de femmes vétérans ayant des antécédents de CS (idées et/ou gestes suicidaires) une réduction du taux de GABA/Cr dans le CCA en comparaison avec des femmes vétérans sans antécédents de CS. Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur, il est essentiel dans la modulation de l'excitation cérébrale en contrôlant la neurotransmission des neurones corticaux et joue un rôle crucial dans les troubles de l'humeur. Les auteurs suggèrent que ce résultat est lié à une altération de la capacité d'inhibition chez les patients avec conduites suicidaires secondaire à une anomalie de neurotransmission GABAergique.

1.5.3.4. Impact des traitements

Une augmentation du NAA dans le CCA et CPF après un traitement antidépresseur chez des sujets déprimés unipolaires est aussi rapportée (155). Ceci indique une neuroplasticité avec un renouvellement et une réversibilité des neurones altérés lors d'un épisode dépressif majeur traité.

Une autre étude de 2018 (166) s'est intéressée aux patients souffrant de trouble bipolaire de type 1 euthymique qui présentaient des ratios supérieurs de Glu et Glx/Cre dans le CCA comparé aux sujets sains. En faisant des sous-groupes en fonction des traitements reçus, le ratio Glu/Cre était plus bas chez les patients bipolaires prenant des anticonvulsivants que chez les patients traités par lithium ou antipsychotiques. En revanche, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence pour le Glx/Cre. Ils font l'hypothèse que la spectroscopie par résonance magnétique pourrait avoir une utilité dans le suivi de l'efficacité des traitements pharmacologiques.

Une autre étude de 2018 avec une IRM 7T (167) s'intéresse à évaluer l'effet à 24h d'une injection de kétamine sur les métabolites cérébraux (glutamate) dans le CCA chez des patients déprimés sans traitement. Il n'y a pas de différence de taux de métabolites à 24h mis en évidence dans le CCA.

En s'intéressant aux effets sur les métabolites cérébraux du traitement par citalopram à J3, J7 et J42 chez des patients déprimés sans traitement initial, Brennan et al 2017 (168) retrouvent une augmentation des taux de GABA dans le CCA à J3 et J7 associée à une réponse clinique (MADRS) alors qu'il n'y a pas de réponse pour le taux de glutamate.

Bien que la SRM ne peut distinguer le glutamate extracellulaire de l'intracellulaire et que la majorité des études ne différencient pas le glutamate de son précurseur la glutamine , deux études récentes ont démontré que les concentrations de complexe glutamate + glutamine (Glx) étaient significativement corrélées avec l'excitabilité neuronale corticale induite par stimulation magnétique transcrânienne (169,170).

1.6. Conclusion sur l'état des lieux

Plusieurs biomarqueurs entrent en jeu dans la vulnérabilité aux conduites suicidaires. Actuellement il semble que les marqueurs potentiels du risque suicidaire les plus prometteurs peuvent émerger de l'imagerie du système sérotoninergique et glutamatérgique ainsi que des mesures sanguines de l'inflammation, de l'axe du stress (HPA) et des molécules impliquées dans la plasticité neuronale. Biochimiquement la majorité de ces facteurs sont interdépendants.

A l'heure actuelle, il n'existe que peu d'études sur le suicide ayant utilisé la spectroscopie par résonance magnétique chez des patients souffrant de dépression unipolaire. En particulier, aucune étude n'a évalué le lien entre métabolites cérébraux quantifiés en SRM et biomarqueurs périphériques de l'inflammation chez des patients avec conduite suicidaire en comparaison de témoins affectifs.

La recherche de biomarqueurs métaboliques en spectroscopie associée au dosage des biomarqueurs périphériques de l'inflammation permettra une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques reliant l'inflammation et conduite suicidaire.

Notre étude permettra de développer des nouvelles pistes dans la recherche de biomarqueurs en psychiatrie et tout particulièrement dans le domaine de la vulnérabilité suicidaire.

2. ETUDE « BICS »

« Recherche de Biomarqueurs Inflammatoires et métabolites cérébraux associés aux Conduites Suicidaires chez les patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé : étude de spectroscopie par résonance magnétique »

2.1. HYPOTHESE

Nous proposons donc dans ce travail d'estimer en spectroscopie les taux des différents métabolites dans des régions cérébrales d'intérêt et de doser les marqueurs périphériques circulants de l'inflammation chez des sujets souffrant d'état dépressif caractérisé unipolaire.

Notre hypothèse de travail est qu'une augmentation des marqueurs inflammatoires périphériques est associée à des modifications spectroscopiques, notamment glutamatergiques, chez les sujets souffrant d'état dépressif caractérisé unipolaire avec TS récente (<8jours) en comparaison avec des sujets sans histoire de tentative de suicide et avec des sujets sains. En d'autres termes, nous formulons l'hypothèse que les sujets qui réalisent des TS présentent une inflammation chronique de bas grade responsable d'anomalies du métabolisme cérébral notamment glutamatergique.

2.2. METHODOLOGIE

2.2.1. Objectifs

Objectif principal

Notre objectif principal est d'évaluer de façon quantitative et qualitative les taux de métabolites cérébraux en particulier le complexe glutamine/glutamate (Glu/Glx) dans des régions cérébrales identifiées comme étant impliquées dans la vulnérabilité suicidaire (gyrus cingulaire antérieur/postérieur, cortex orbito-frontal et cortex pariétal precuneus) chez des patients souffrant d'état dépressif caractérisé unipolaire avec et sans histoire de TS comparé à des sujets sains.

Objectifs secondaires

Nos objectifs secondaires sont de comparer

- les taux des métabolites cérébraux (N-acetyl-aspartate (NAA), Choline (Cho), Créatine (Cr) et myo-inositol (Myo) chez les patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé unipolaire avec et sans histoire de TS et des sujets sains.

- les taux de marqueurs inflammatoires périphériques (IL2 la CRP, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13, IL-1b , IFN-g et TNF-a), les marqueurs plaquettaires d'inflammation (sCD40L, RANTES, thrombospondine 2 et d'ADN mitochondrial d'origine plaquettaire) ; chez des patients souffrant d'état dépressif caractérisé unipolaire avec et sans histoire de TS comparé à des sujets sains.

Nous rechercherons aussi

- une relation entre taux de métabolites cérébraux et les marqueurs périphérique de l'inflammation en fonction de l'histoire de TS
- une relation entre taux de métabolites cérébraux, de marqueurs périphériques de l'inflammation et scores aux échelles psychométriques relatives aux CS et à la dépression. (BDI, HAMD, CSSR-S SSI)

2.2.2. Population

Trois groupes de sujets ont été recrutés

« **Groupe suicidants** » : sujets souffrant d'état dépressif caractérisé unipolaire **avec** réalisation d'une tentative de suicide récente < 1 semaine.

« **Groupe témoins affectifs** » : sujets souffrant d'état dépressif caractérisé unipolaire **sans** histoire de TS sur la vie.

« **Groupe témoins sains** » : sujets n'ayant jamais eu d'histoire personnelle de troubles psychiatriques de l'Axe 1 tels que définis par le MINI suivant les critères DSM 5 et n'ayant jamais réalisé de TS.

Après avis favorable du CPP (comité de protection des personnes). Les patients ont été recrutés au sein du Département d'Urgences et Post Urgences Psychiatriques (Pr Courtet), service spécialisé dans la prise en charge des situations psychiatriques aiguës et notamment des sujets ayant réalisé une tentative de suicide. Les témoins sains ont été recrutés via des annonces publiées sur le site intranet du CHRU de Montpellier et par voie de presse.

2.2.3. Critères d'inclusion :

Les Critères d'inclusion des patients suicidants et des témoins affectifs étaient :

- Sujets âgés de 18 à 70 ans
- EDC unipolaire selon les critères DSM-5 évalués par le MINI
- Score à l'échelle de dépression Hamilton HAMD > 7
- Sujets ayant signé le consentement
- Capable de comprendre la nature, le but et la méthodologie de l'étude.

Les Critères d'inclusion Spécifiques au groupe Suicidants était :

- Patients souffrant de dépression unipolaire avec histoire de conduite suicidaire récente <1 semaine

Les Critères d'inclusion Spécifiques au groupe Témoins affectifs était :

- Patients souffrant de dépression unipolaire sans histoire de conduite suicidaire.
- Ne jamais avoir réalisé dans sa vie de TS.

Les Critères d'inclusion des témoins sains étaient :

- Sujets âgés de 18 à 70 ans ;
- N'avoir aucune histoire personnelle actuelle ou passée de troubles psychiatriques de l'Axe I tels que définis par le MINI suivant les critères DSM 5
- N'avoir jamais réalisé dans sa vie de TS
- Sujets ayant signé le consentement
- Capable de comprendre la nature, le but et la méthodologie de l'étude.

2.2.4. Critères de non inclusion :

Les critères de non inclusion suivants étaient communs aux 3 groupes :

- Pathologie somatique, neurologique, inflammatoire en cours (ou une CRP > 10 mg/l).
- Traitement en cours antibiotique ou anti inflammatoire
- Notion de traumatisme crânien récent ou ancien avec perte de connaissance.
- Mésusage de toxiques en cours (DSM 5) (toutes les drogues hormis tabac et alcool).
- Histoire actuelle ou passée de trouble psychotique.
- Sujets protégés par la loi (tutelle ou curatelle), privés de liberté (par décision judiciaire ou administrative) ou dans l'incapacité de donner leur consentement selon l'article L1121-8 du Code de la Santé Public (CSP).
- Femmes enceintes ou allaitantes selon l'article L1121-5 du CSP. Un dosage de β HCG sera réalisé pour s'assurer de l'absence de grossesse.
- Personnes vulnérables selon l'article L1121-6 du CSP.
- Sujet non affilié à un régime de sécurité sociale, ou non bénéficiaire d'un tel régime.
- Refus de participation.
- Sujet pour lequel un montant annuel de 4500 euros des indemnités a été atteint.
- Sujet en période d'exclusion par rapport à un autre protocole.
- Contre-indication à l'IRM ou impossibilité d'évaluer, ou doute sur une contre-indication à l'utilisation de l'IRM : valve cardiaque artificielle métallique, stimulateur cardiaque, clips vasculaires cérébraux ferromagnétiques, corps étranger métallique mobilisable notamment cérébral ou intraoculaire, prothèse ferromagnétique, impossibilité d'une immobilité absolue en décubitus dorsal, claustrophobie.

2.2.5. Déroulement pratique de l'étude

2.2.5.1. Lieux de réalisation de la recherche

Les patients seront recrutés au sein du département d'urgences et post urgences psychiatriques, à partir des consultations ou des hospitalisations de l'unité (Hôpital Lapeyronie). Les examens d'imagerie seront réalisés au sein du Département de neuroradiologie, Hôpital Gui de Chauliac. Les analyses biologiques seront réalisées au sein du Département de Biochimie de l'Hôpital Lapeyronie. Le data management et les analyses statistiques seront effectuées au sein du Département d'Information Médicale (DIM, Hôpital La Colombière).

2.2.5.2. Modalités pratiques de recrutement :

Les patients suicidants et témoins affectifs ainsi que les témoins sains répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion seront informés par l'un des investigateurs du Département. Il leur sera remis systématiquement une note d'information, préalablement à toute inclusion. L'entretien initial aura pour objet de préciser toutes les interrogations que peuvent émettre les participants. Il est notamment précisé que la participation ou la non-participation à l'étude n'interfère pas avec la prise en charge thérapeutique et que cette étude respecte les règles de confidentialité. Une fois que le participant possèdera toutes les informations qu'il souhaite recevoir, il lui sera proposé de signer le formulaire de consentement s'il décide de participer à l'étude. Le formulaire sera signé après un délai de réflexion suffisant. L'investigateur s'assurera du respect des critères d'inclusion et de non inclusion. Le protocole ne prévoit pas de période d'exclusion suivant l'étude. Ceci est précisé dans la note d'information et le consentement. Les participants seront indemnisés à hauteur de 50€ s'ils participent aux 2 visites.

2.2.5.3. Contenu des visites patients/témoins :

La participation à ce projet implique deux visites pour le participant en raison des contraintes liées à la disponibilité de l'IRM. Dans la mesure du possible, les deux visites se dérouleront sur la même journée, et au maximum un délai de 10 jours sera respecté. La durée maximale de participation d'un sujet est de 10 jours.

VISITE D'INCLUSION : Evaluation clinique

L'évaluation clinique reposait sur le recueil de la symptomatologie psychiatrique, des comorbidités psychiatriques et la caractérisation des conduites suicidaires. Elle comportait donc de manière standardisée :

- Caractéristiques sociodémographiques : date et lieu de naissance, rang dans la fratrie, situation maritale, environnement social, nombre d'enfants, nombre d'années d'études, niveau socio-économique (catégorie socioprofessionnelle, activité en cours), couverture sociale.
- Passation de l'hétéro-questionnaire standardisé MINI 5.0.0 (Sheehan, Lecrubier et al. 1998) permettant de porter des diagnostics vie entière suivant l'Axe-I du DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) ;
- Un examen somatique : poids, taille, IMC avec recherche d'un syndrome métabolique (tour de taille >94 cm chez homme et >80 chez femme + 2 facteurs parmi triglycéride >1.7 mmol/l, HDL < 1.03 mmol/L, HTA 130/85 mmhg , glycémie veineuse > 5.6 mmol/L)
- Une évaluation de la consommation de tabac (nombre de paquets-année)
- Un recueil des antécédents somatiques
- Un recueil des antécédents psychiatriques personnels et familiaux

VISITE V1 : Evaluation clinique + examen d'IRM + examen biologique

Entretien clinique :

- Recueil des traitements médicamenteux classés en grande famille pharmacologique
 - Anxiolytiques : benzodiazepines
 - Sédatifs : neuroleptiques sédatifs
 - Psychotropes : Antidépresseurs (ISRS/ IRSNA), neuroleptiques classiques/atypiques, thymorégulateurs.
- Evaluation de l'intensité de la douleur physique et psychique ainsi que des idées suicidaires actuelles par échelles numériques de Likert (19)

- Auto-questionnaire évaluant l'impulsivité du patient par la Barratt Impulsivity Scale (BIS) (171)
- Evaluation du sentiment de solitude par l'ESUL (échelle de solitude de l'université de Laval) (172) (173) ainsi que par la traduction de l'index d'isolement social (174)
- Evaluation de l'attachement (175) et de la sensibilité au rejet (176).
- Evaluation de la composante cognitive et de la capacité mnésique par le MMSE (177)
- Evaluation de la dépression par le clinicien (hétéro questionnaire) à l'aide de la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)(178) , et Inventory of Depressive Symptomatology, clinician rating (IDSC-30), et par le patient (auto questionnaire) à l'aide de la BDI (Beck Depression Inventory) (179)
- L'évaluation du spectre suicidaire par la « Columbia–Suicide Severity Rating Scale » (CSSRS) (180) sur la dernière semaine, et la vie entière
- Evaluation de l'intentionnalité suicidaire par la SIS (181)
-

Examen biologique

- 2 tubes citratés de 5ml seront prélevés afin de doser différents marqueurs inflammatoires :
 - Principalement l'interleukine 2 (IL2)
 - CRP,
 - IL-4, IL-6, IL- 10, IL-13, IL-1 alpha et beta, IL-13, IFN-g et TNF-a ;
 - les marqueurs plaquettaires d'inflammation sCD40L, RANTES et d'ADN mitochondrial d'origine plaquettaire ;
- 1 tube hépariné de 5 ml sera prélevé pour le dosage de la CRP

2.2.6. Acquisition Imagerie réalisée :

Les examens IRM ont été réalisés sur la plateforme d'imagerie fonctionnelle humaine (I2FH) du CHU de Montpellier (Dr N. Menjot de Champfleury et Dr E. Le Bars) disposant d'un IRM 3 Tesla Siemens Skyra. Les examens ont été réalisés avec une antenne crâne de réception de 32 éléments. Le protocole a intégré une exploration anatomique, fonctionnelle et métabolique.

- Imagerie 3DT1 pour une analyse morphologique
- Acquisition 3D FLAIR pour identification d'anomalie parenchymateuse
- Imagerie du tenseur de diffusion 64 directions pour l'analyse de la connectivité anatomique au niveau de la substance blanche
- Imagerie fonctionnelle de repos (resting state) afin de permettre une analyse de la connectivité fonctionnelle
- Imagerie T1 par Inversion récupération et Imagerie sagittale et coronale T2 utilisées pour le repère anatomique des voxels de l'imagerie spectroscopique
- Imagerie spectroscopique proton 16x16 voxels à temps d'écho court avec et sans suppression du pic de l'eau positionnées.

La Séquence de spectroscopie était de type PRESS (PointRESolvedSpectroscopy).

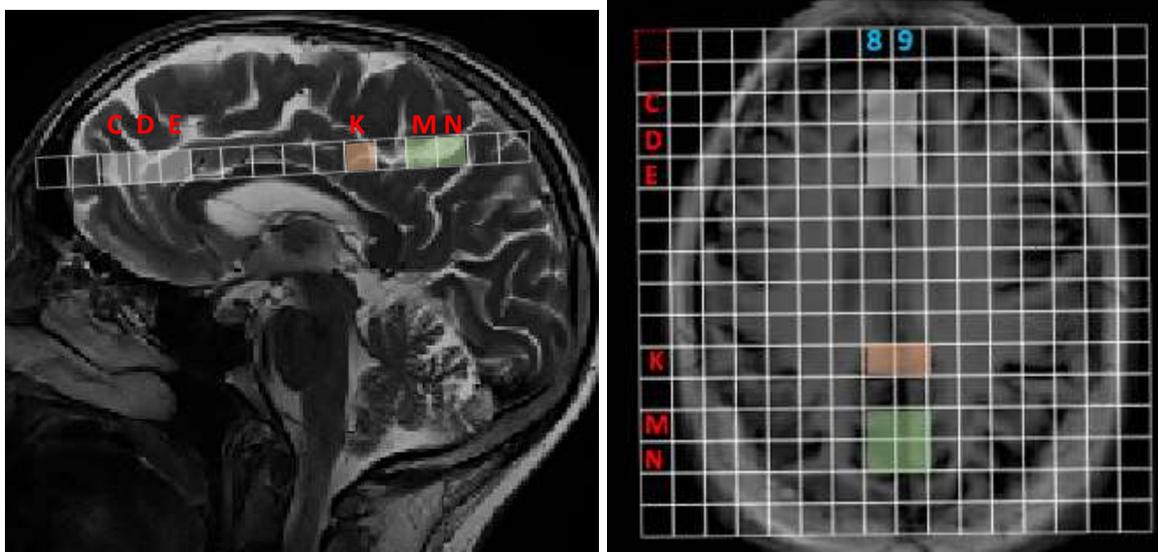
La taille d'un Voxel est de 10x10x10mm, avec un temps de répétition TR 1500ms, un Temps d'écho TE 40ms à 1024 points. La bande passante est de 1200 Hz, avec un échantillonnage temporel de 853ms. Le nombre de répétitions est de 3 avec un ajustement en fréquence, ainsi que la reprise de l'homogénéité du champ B0 avec la procédure automatique pour évaluer la largeur à mi-hauteur FWHM. Le Temps d'acquisition avec suppression du pic de l'eau est de 6min 05sec, plus une séquence sans suppression du pic de l'eau avec un nombre de répétitions de 1, dont le temps d'acquisition est de 3min 50sec.

Positionnement de l'imagerie spectroscopique proton avec ou sans suppression d'H₂O:

Les voxels d'intérêts sont placés de part et d'autre de la ligne médiane :

- 1) Le cortex préfrontal médian (mPFC) (C)
- 2) Le cortex cingulaire antérieur (ACC) (D,E)
- 3) Le cortex cingulaire postérieur (PCC) (K)
- 4) Le cortex pariétal (PC) Precuneus (M,N)

Schéma du positionnement des voxels :



Post-traitement des imageries spectroscopiques :

L'export des données brutes et des données d'imageries dicom (Sagittale, Coronale T2 et Axiale T1 IR) a été réalisé dans l'interface logicielle Tarquin version 4.3.5 (<http://tarquin.sourceforge.net/>) (182). Nous nous sommes basés sur un post traitement de type LCModel (quantification 1D dans le domaine fréquentiel d'une combinaison linéaire de spectres de métabolites), les étapes de post-traitement sous Tarquin sont les suivantes :

1. Troncature dans le domaine temporel pour éliminer les interférences de base et modéliser le signal restant avec une base de métabolites, lipides et macromolécules dans le domaine temporel.
2. Elimination du signal de l'eau résiduelle.

3. Estimation de la phase du signal de phase préliminaire.
4. Calibration de l'axe des PPM en fonction des caractéristiques spectrales
5. Fitting des données

DESCRIPTIF QUALITE DONNEES D'IMAGERIE

L'évaluation de la qualité des données a été faite sur la base des paramètres suivant :

- Largeur à mi-hauteur du pic de l'eau étant le reflet de la qualité de l'homogénéité du champ local.
 - Largeur à mi-hauteur des métabolites. : moyenne FWHM : 10,2 Hz ; écart type : 6,2 Hz ; médiane 9,38 Hz
- Facteur Q - évalue le rapport entre le résidu d'ajustement et le niveau de bruit. Une augmentation significative peut être indicative d'un artefact, une diminution significative pourrait être liée à une baisse du SNR ou de l'homogénéité du champ magnétique.

Le critère de qualité Q se répartit comme suit :

- $Q \leq 1$: 0 voxels
- $1 < Q \leq 2$: 675 voxels
- $2 < Q \leq 3$: 73 voxels
- $Q > 3$: 30 voxels

Pour $Q > 2$: 103 voxels : 61 voxels localisés en frontal (C, D) (Zone de plus forte susceptibilité), 70 voxels C, D, E, 33 voxels K, MN

En supprimant les sujets 5, 47 et 72 avec une CRP trop élevée, 778 voxels ont été analysés.

L'acquisition d'une imagerie spectroscopique sans suppression du pic de l'eau basée sur les mêmes paramètres d'acquisition que celle obtenue avec suppression du pic de l'eau permet d'accéder à une quantification des métabolites en unité millimolaire (mM) sur la base de l'approche décrite pour TARQUIN et des publications associées (117,183)

Les quantités millimolaires des composés Glx (Glu+Gln), NAA total, Cho Totale (GPC+PcCh) Cr Totale (Cr+PCr) ont été relevées pour l'analyse.

2.2.7. Analyse statistique

L'ensemble du data management et des analyses statistiques ont été fait en collaboration avec le Département d'information Médicale (DIM) du CHU de Montpellier (Dr MC. Picot, Mme C. Beloc et M A. Douillard)

Nombre de sujets nécessaires

Notre étude est la première explorant le lien entre le complexe glutamine/glutamate et les marqueurs inflammatoires périphérique chez une population de sujet souffrant de dépression unipolaire avec ou sans histoire de TS. En l'absence de données dans la littérature utilisant le complexe glutamine/glutamate comme critère de jugement principal dans cette population, nous avons utilisé des données sur le NAA (N Acétyl Asparate) qui est notre critère de jugement secondaire.

Rocha et al. (2015) ont réalisé une étude sur un groupe de patients bipolaires de type 1 euthymiques et ont estimé le nombre de sujets à inclure à 17 sujets avec antécédent de TS et 19 sujets sans antécédent de TS. Les résultats obtenus à la H-MRS sont respectivement de 2,79 mmol/l de NAA (écart-type 0,58) dans le groupe avec antécédent de CS et 2,95 (écart-type 0,58) dans le groupe sans CS.

Dans notre population cible (patients avec dépression unipolaire avec HAMD > 7), nous émettons l'hypothèse d'un écart plus important entre les groupes avec et sans CS : cet écart a été fixé à 1 déviation standard (0,58). Avec une puissance de 90% et un risque de première espèce de 5% sous une hypothèse bilatérale, 23 sujets par groupe seront nécessaires.

Description du plan d'analyse statistique

Analyse principale :

Une comparaison des données entre chaque groupe a été réalisée. Pour les comparaisons d'effectifs, un test du Chi2 a été réalisé dès lors que tous les sous-effectifs étaient supérieurs à 5 individus. Dans le cas contraire, un test exact de Fisher a été réalisé. Pour les comparaisons de données quantitatives, un test de Student a été utilisé pour les variables ayant une distribution normale et un test de Wilcoxon Mann Whitney dans le cas contraire. Une différence significative

a été considérée dès lors que la p-value était $< 0,05$. Un test post-hoc a été réalisé dès lors qu'un résultat était significatif.

Afin d'évaluer les associations, le calcul du coefficient de corrélation r de Pearson a été effectué.

Les corrélations entre les taux de métabolites et les taux plasmatiques de marqueurs de l'inflammation périphérique ont été analysées globalement et dans les différents groupes.

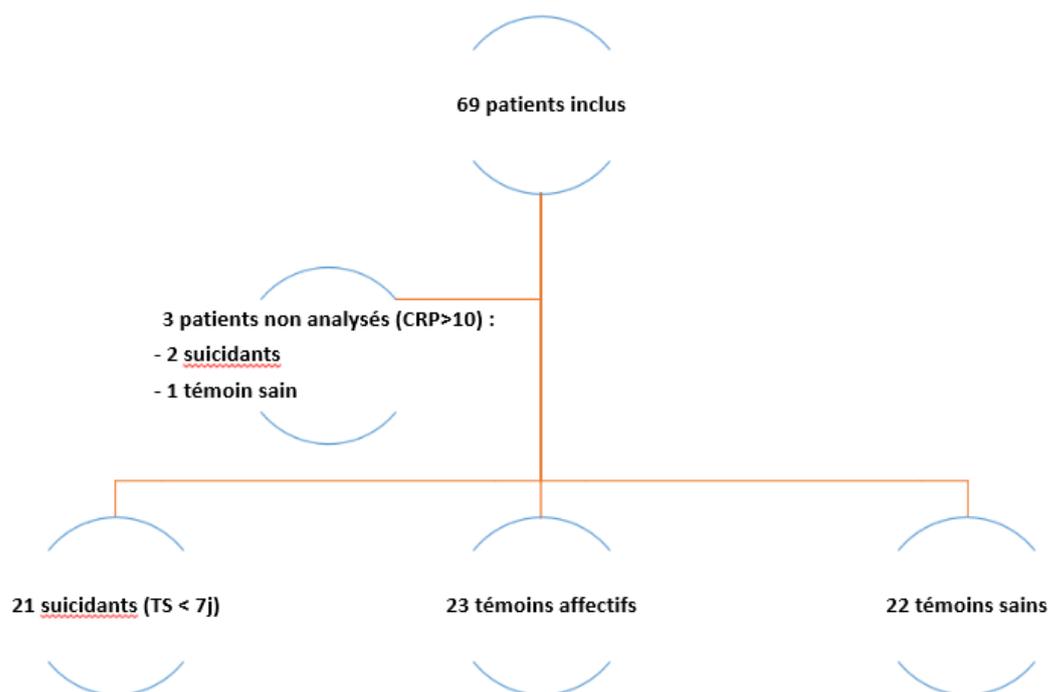
La corrélation entre le taux des différents métabolites cérébraux et les différents scores des échelles (de dépression d'Hamilton HAMD, de désespoir et d'intentionnalité suicidaire de Beck et échelle de Columbia CSS-RS) ont été analysées globalement dans les différents groupes.

La relation entre niveau d'intentionnalité suicidaire (échelle de Beck et C-SSRS) et taux plasmatiques de marqueurs de l'inflammation périphérique sera étudiée globalement et au sein de chacun des groupes.

2.3. RESULTATS :

2.3.1. Description de la population :

69 participants ont été inclus entre février 2017 et novembre 2017. Sur la totalité des patients seulement 3 patients ont été sortis de l'analyse car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion.



Aucun perdu de vue n'a été rapporté, aucun événement indésirable n'a été signalé. Le rythme des inclusions était de 1 à 3 participants par semaine.

On compte 21 patients ayant fait une tentative de suicide récente (< 1 semaine) ; 23 patients témoins affectifs (EDC sans histoire de CS) et 22 sujets sains.

2.3.2. Caractéristiques cliniques et sociodémographiques (cf tableau 1) :

Les trois groupes étaient comparables au niveau du **sex-ratio** avec une majorité de femmes dans chacun d'eux (81% dans le groupe suicidants, 70% dans le groupe témoins affectifs et 64% dans le groupe témoins sains). **L'âge moyen** du groupe patients suicidants était plus jeune que celui des témoins sains mais cette différence n'était pas significative (41,26 vs 45.83 vs 42,78 p= 0.675). Les groupes étaient donc **comparables au niveau du sexe et de l'âge**.

Les données somatiques telles que l'indice de masse corporelle (**IMC**) et la **pression artérielle** étaient comparables dans les différents groupes. Les sujets avaient un IMC moyen correspondant à un poids normal (IMC compris entre 18 et 25 kg/m²) (p=0,798). Trois patients présentaient un **syndrome métabolique** dans le groupe suicidants (p< 0,05). Parmi les femmes, 18 sur 47 étaient ménopausées avec une répartition comparable dans chaque groupe (p > 0.05). En ce qui concerne le **statut tabagique**, les 3 groupes étaient également comparables avec 52% de fumeurs et 17% d'anciens fumeurs. Cela nous permet de limiter au maximum les biais de confusion interférant avec les marqueurs inflammatoires.

Les patients suicidants avaient en moyenne un **niveau scolaire significativement plus faible**, soit 10.81 années d'étude après le CP contre 13.55 années dans le groupe témoins sains et 12.22 pour les témoins affectifs (p<0.001). A noter qu'un niveau baccalauréat équivaut à 12 années d'études. On retrouvait la même différence pour **l'activité professionnelle en cours**. Les patients suicidants et témoins affectifs étaient moins actifs que les témoins sains (p<0,001). On retrouvait davantage de célibataires dans le groupe suicidants (62%) et témoins affectifs (56%) que dans le groupe témoins sains (32%) mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Tableau 1 : caractéristiques cliniques et sociodémographiques

	Patients Suicidants (PS) n=21	Témoins Affectifs (TA) n=23	Témoins Sains (TS) n=22	P- Value	Post-hoc
SEXE					
Femmes n (%)	17 (81%)	16 (70%)	14 (64%)	0.445	NS
Hommes n (%)	4 (17.39%)	7 (30%)	8 (36%)		
AGE (années) (SD)	41.26 (± 14.94)	45.83 (± 14.24)	42.78 (± 11.42)	0.675	NS
IMC (SD)	22.61 (± 4.39)	22.10 (± 4.1)	23.09 (± 4.82)	0.8677	NS
SD METABOLIQUE n (%)					
Non	18 (86%)	23 (100%)	22 (100%)	0.029	NS
Oui	3 (14%)	0 (0%)	0 (0%)		
Tension Artérielle					
Systolique (SD)	118.83(±13.95)	120.04(±17.90)	127.26(±17.77)	0.8677	NS
Diastolique (SD)	69.61 (± 12.15)	71.43 (± 13.03)	78.30 (± 11.28)		
MENOPAUSE n (%)					
Non	13 (76%)	7 (44%)	9 (64%)	0.150	NS
Oui	4 (24%)	9 (56%)	5 (36%)		
TABAC n (%)					
Non-fumeur	6 (29%)	10 (43.5%)	4 (18%)	0.459	NS
Ancien fumeur	3 (13%)	3 (13%)	5 (23%)		
Fumeur actuel	12 (57%)	10 (43.5%)	13 (59%)		
Années d'études(ans) (SD)	10.81 (± 3.01)	12.22 (± 3.7)	13.55 (± 4.55)	0.008	PS < TS
Célibataire n (%)	13 (62%)	13 (56%)	7 (32%)	0.197	NS
Situation prof. n (%)					
Actif	9 (43%)	4 (17%)	19 (86%)	<0.001	PS,TA<TS
Non actif	12 (57%)	19 (83%)	3 (14%)		

2.3.3. Caractéristiques cliniques psychiatriques (cf tableau 2)

L'ensemble des patients suicidants et témoins affectifs souffraient d'un épisode dépressif caractérisé au moment de l'inclusion. La grande majorité des patients bénéficiait d'une hospitalisation à temps complet au moment du recrutement (90% et 91% chez les suicidants et témoins affectifs). Nous n'avons pas observé de différence significative au niveau de la chronicité de la dépression avec 17% des patients dans le groupe PS et 20% dans le groupe TA qui souffraient d'un trouble dépressif persistant (> 2 ans) selon le DSM 5 ($p>0.686$).

Les patients suicidants et témoins affectifs étaient comparables au niveau des antécédents d'hospitalisation au cours de leur vie ($p>0.05$)

Les comorbidités psychiatriques les plus fréquentes que nous avons observées dans les 2 groupes de patients étaient le trouble panique, le trouble anxieux généralisé et le PTSD. Cependant ces 2 groupes restent comparables et on ne retrouvait pas de différence significative sauf pour le PTSD ($p<0.05$) dans le groupe suicidants.

Les patients qui ont déjà fait une tentative de suicide avaient des antécédents familiaux de conduites suicidaires significativement plus élevés (notamment chez la mère) que les témoins affectifs ($p<0.049$). 89% des patients inclus dans les groupes PS et TA recevaient un traitement anxiolytique lors de l'inclusion avec une tendance à une plus forte consommation d'anxiolytique chez les patients suicidants sans que cette proportion ne diffère significativement avec le groupe témoins affectif. Il en est de même pour les traitements psychotropes et notamment les antidépresseurs.

Tableau 2 : Psychopathologie

	Patients Suicidants (PS) n=21	Témoins Affectifs (TA) n=23	Témoins Sains (TS) n=22	P-Value
Durée EDM > 2ans n (%)	4 (19%)	3 (13%)		0.686
Comorbidités actuelle n (%)				
Trouble panique	7 (33%)	8 (35%)		0.919
Agoraphobie	2 (9%)	1 (4%)		0.598
TAG	13 (47%)	14 (61%)		<0.001
PTSD	4 (17%)	0 (0%)		0.044
TCA	3 (13%)	0 (0%)		0.101
Hospitalisation n (%)				
Actuelle	21 (91%)	20 (91%)		1.0000
Antécédent	14 (61%)	10 (45%)		0.300
Antécédents familiaux de				
conduite suicidaire n (%)	8 (38%)	3 (13%)	2 (9%)	0.049
Atcdt CS Mère	5(42%)	0(0%)	1 (50%)	0.059
Traitements n (%)				
Anxiolytique	22 (96%)	18 (82%)		0.1868
Sédation	3 (13%)	2 (9%)		1.0000
Psychotrope	23 (100%)	23 (100%)	0 (0%)	0.0000
Non Psychotrope	10 (43%)	4 (17%)	5 (22%)	0.1052

2.3.4. Données cliniques, auto et hétéro-questionnaires (cf tableau 3)

Les évaluations psychométriques de la dépression nous montraient les mêmes résultats aux auto questionnaires et aux hétéro-questionnaires. L'évaluation de la BDI, l'HAMD et l'IDSC-30 rapportait des scores de dépression significativement plus élevés chez les patients suicidants et chez les témoins affectifs comparé aux témoins sains. ($p < 0.001$). Cependant on ne retrouve pas de différence significative entre les groupes suicidants et témoins affectifs qui sont donc comparables sur l'intensité de la dépression.

Le sentiment de solitude évalué par l'ESUL était plus important dans le groupe témoins affectifs que dans le groupe suicidants et dans le groupe témoins sains ($p < 0.001$).

Le sentiment de rejet évalué par l'ASRQ était quant à lui plus important chez les patients suicidants et témoins affectifs comparé aux témoins sains ($p < 0.05$).

Les groupes patients suicidants et témoins affectifs rapportaient un index d'isolement social (ISI) plus important que les témoins sains. ($p < 0.05$)

En ce qui concerne la douleur physique et morale, on observait une différence significative avec des scores plus important pour les groupes patients et témoins affectifs comparés aux témoins sains. ($p < 0.01$).

Les abus dans l'enfance évalués par le score CTQ montraient de manière significative des niveaux plus élevés d'abus et de négligence émotionnelle et physique dans le groupe suicidant et témoins affectifs comparés au groupe témoins sains ($p < 0.05$). Le score total à l'échelle CTQ était également plus élevé dans ces 2 groupes comparés aux témoins sains (55.64 vs 50.52 vs 33.70 $p < 0.001$). Les abus sexuels étaient plus présents dans le groupe patients suicidants comparés au groupe témoins sains ($p < 0.05$).

Les groupes PS et TA présentaient des scores totaux d'impulsivité significativement plus important que les témoins sains ($p < 0.001$) cependant ils étaient comparables entre eux.

Pour l'évaluation des idées suicidaires par échelle de Likert, le groupe des patients suicidants montrait des scores significativement plus élevés comparé aux deux autres groupes ($p < 0.001$). Les scores de sévérité et d'intensité de l'idéation suicidaire selon la CSSRS étaient significativement plus élevés chez les patients suicidants en comparaison aux témoins affectifs $p < 0.001$. Dans le groupe patients suicidants on note un nombre moyen de tentatives de suicide

avérées depuis la naissance de 2.61 (\pm 3.93) et de 1.10 (\pm 0.49) au cours du dernier mois. Le nombre de TS interrompues depuis la naissance était de 1.57 (\pm 0.98) et un nombre de TS avortées de 2.17 (\pm 1.60). L'évaluation des scores d'intentionnalité suicidaire (échelle SIS) rapportait une moyenne $>$ 20 (\pm 4.3) pour le groupe de patients suicidants, ce qui correspond à une intentionnalité suicidaire élevée.

Tableau 3 : Données cliniques auto et hétéro-questionnaires

	Patients Suicidants (PS) n=21	Témoins Affectifs (TA) n=23	Témoins Sains (TS) n=22	P-Value	Post hoc
Dépression (SD):					
BDI	17.5 (\pm 7.4)	17.8 (\pm 6.6)	0.9 (\pm 1.4)	<0.001	PS>TS – TA>TS
HAMD	32.3 (\pm 4.6)	29.5 (\pm 4.3)	0.4 (\pm 1.2)	<0.001	PS>TS – TA>TS
IDSC-30	52.2 (\pm 8.1)	48.2 (\pm 8.2)	1.3 (\pm 1.7)	<0.001	PS>TS – TA>TS
Solitude ESUL (SD)	53.1 (\pm 5.5)	57.0 (\pm 4.8)	51.8 (\pm 3.2)	<0.001	TA>PS>TS
Rejet ASRQ (SD)	11.6 (\pm 4.7)	10.6 (\pm 4.5)	7.4 (\pm 3.2)	0.003	PS>TS – TA>TS
Isolement Social ISI (SD)	2.9 (\pm 1.3)	3.3 (\pm 1.2)	4.2 (\pm 0.7)	0.002	PS>TS – TA>TS
Likert (habituelle) (SD)					
Douleur physique	3.8 (\pm 2.8)	3.0 (\pm 2.8)	0.9 (\pm 1.6)	<0.001	PS>TS – TA>TS
Douleur morale	7.4 (\pm 1.3)	6.6 (\pm 2.9)	0.2 (\pm 0.4)	<0.001	PS>TS – TA>TS
Idées suicidaires	6.2 (\pm 3.3)	4.0 (\pm 3.5)	0.0 (\pm 0.0)	<0.001	PS>TA>TS
Maltraitance précoce CTQ (SD)					
Total	55.6 (\pm 20.1)	50.5 (\pm 19.2)	33.7 (\pm 8.6)	<0.001	PS>TS – TA>TS
Abus émotionnel	12.9 (\pm 6.8)	12.2 (\pm 6.9)	7.6 (\pm 3.5)	0.011	PS>TS – TA>TS
Abus physique	8.9 (\pm 4.9)	8.6 (\pm 4.0)	5.8 (\pm 1.8)	0.027	TA>TS
Abus sexuels	8.7 (\pm 5.5)	5.8 (\pm 1.5)	5.0 (\pm 0.0)	0.002	PS>TS
Négl émotionnel	14.4 (\pm 5.5)	14.8 (\pm 6.6)	9.6 (\pm 3.6)	0.003	PS>TS – TA>TS
Négl physique	10.8 (\pm 4.4)	9.1 (\pm 3.3)	5.7 (\pm 1.3)	<0.001	PS>TS – TA>TS
Impulsivité BIS 10 (SD)	64.5 (\pm 12.0)	60.3 (\pm 12.0)	48.6(\pm 10.3)	<0.001	PS>TS – TA>TS
CSSRS (SD)					
Sévérité de l'idéation la plus grave	4.8 (\pm 0.7)	3.45 (\pm 1.6)		<0.001	PS>TA
Intensité de l'idéation	22.4 (\pm 2.7)	15.90 (\pm 5.7)			

Tentatives de suicides (SD)

Depuis la naissance

Avérée	2.6 (± 3.9)
Interrompue	1.6 (± 0.9)
Avortée	2.2 (± 1.6)

Dans le dernier mois

Avérée	1.1 (± 0.5)
Interrompue	1.0 (± 0.0)
Avortée	1.0 (± 0.0)

2.3.5. Données sur l'inflammation

L'ensemble des patients inclus ont bénéficié des mêmes prélèvements biologiques à un moment défini de la journée (fin de matinée). Toutes les analyses ont été effectuées dans le laboratoire de biologie médicale du CHU de Saint Etienne du Pr Cognasse sauf pour la mesure de la CRP qui a été effectuée au CHU de Montpellier.

Les taux de **CRP étaient significativement plus élevés** chez les patients **suicidants** 4.12 mg/L (\pm 3.90) comparés aux **témoins affectifs** 1.31 mg/L (\pm 1.51) et aux **témoins sains** 1.90 mg/L (\pm 3.14) ($p < 10^{-3}$).

Les marqueurs inflammatoires comme **TNF α , IL6, IL13, Thrombospondine 2 ou encore le BDNF** avaient tous une tendance à avoir des concentrations sanguines plus importantes dans le groupe de patients suicidants comparé aux témoins affectif et aux témoins sains. Cependant on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les 3 groupes.

Plus de 40% des marqueurs **IL1 a et b IL2 IL4 et IL10** n'étaient pas détectables. Nous avons analysé ces données en dichotomisant les marqueurs non détectables/mesurables dans chaque groupe (cf tableau 4). Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les 3 groupes pour ces biomarqueurs.

Tableau 4 : Marqueurs biologiques de l'inflammation

	Patients Suicidants (PS) n=21	Témoins Affectifs (TA) n=23	Témoins Sains (TS) n=22	P-Value	Post hoc
CRP mg/L (SD)	4.1 (± 3.9)	1.3 (± 1.5)	1.9 (± 3.1)	<0.001	PS>TA PS>TS
BDNF (SD)	831.5 (±1551.1)	667 (± 1022)	783.22(±969.2)	0.788	
CD40L (SD)	262.35 (± 979.6)	171 (± 473)	77.70 (± 142.7)	0.522	
IFNgamma (SD)	94.50 (± 76.7)	158 (± 286)	78.93 (± 75.0)	0.443	
IL6 (SD)	240.00 (± 943.5)	51.3 (± 55.4)	35.23 (± 21.6)	0.633	
IL13 (SD)	10.9 (± 30.3)	3.3 (± 6.5)	6.5 (± 9.7)	0.205	
Thrombospondine2 (SD)	34.8 (± 12)	34.2 (± 8)	36.1 (± 9)	0.832	
RANTES (SD)	5822 (± 3923)	6757 (± 3817)	8318 (±5702)	0.263	
TNFalpha (SD)	599 (±2514)	88 (± 203)	54 (± 39)	0.779	
Nombre de patients Detectable vs Indétectable	(PS) Patients Suicidants n=21	(TA) Témoins Affectifs n=23	(TS) Témoins Sains n=22	P-Value	Post hoc
IL1B n (%)					
Non détectable	10 (48%)	9 (39%)	12 (55%)	0.583	
Présence	11 (52%)	14 (61%)	10 (45%)		
IL2 n (%)					
Non détectable	19 (90%)	17 (74%)	20 (91%)	0.289	
Présence	2 (10%)	6 (26%)	2 (9%)		
IL4 n (%)					
Non détectable	11 (52%)	15 (65%)	19 (86%)	0.053	
Présence	10 (48%)	8 (35%)	3 (14%)		
IL10 n (%)					
Non détectable	13 (62%)	14 (61%)	19 (86%)	0.113	
Présence	8 (38%)	9 (39%)	3 (14%)		
IL1A n (%)					
Non détectable	12 (57%)	11 (48%)	15 (68%)	0.384	
Présence	9 (43)	12 (52)	7 (32)		

2.3.6. Données d'imagerie

Le positionnement des voxels d'intérêt a été réalisé par un ingénieur spécialisé de la plateforme de neuroradiologie/I2FH afin d'être le plus fidèle aux zones de vulnérabilité suicidaire : cortex préfrontal, cortex cingulaire antérieur et postérieur et le cortex pariétal précuneus en limitant au maximum la substance blanche, l'os et le LCR.

Il s'agissait des voxels suivants :

- C8-9 : cortex orbito-frontal
- D8-9, E8-9 : Gyrus cingulaire antérieur
- K 8-9 : Gyrus cingulaire postérieur
- M 8-9, N8-9 : cortex pariétal précuneus.
- 8 : hémisphère cérébral droit
- 9 : hémisphère cérébral gauche



Les concentration de **GLX (Glutamate+ Glutamine) et GLutamine** ont une tendance à être plus élevée **dans le cortex cingulaire antérieur** chez les patients suicidants que chez les témoins affectifs et témoins sains, cependant on ne retrouve pas statistiquement de différence (**p > 0.05**).

Dans le cortex **parietal précuneus** on révèle un taux de **Glu et Glx inférieur** chez les sujets suicidants comparés aux sujets sains (**p<0.05**). On observe une tendance à la diminution du Glu et Glx chez les patients suicidants versus TA.

Dans le **cortex cingulaire antérieur**, nous avons observé une diminution significative des taux de **TNAA** chez les patients témoins affectifs comparé aux témoins sains (**p<0.05**). Il y a une tendance à la diminution des concentrations de TNAA chez les suicidants mais elle n'est pas statistiquement significative.

Dans le **cortex cingulaire postérieur** les taux de **Myo-Inositol** sont plus importants chez les témoins affectifs que chez les témoins sains (**p<0.05**). On ne retrouve pas de différence entre les suicidants versus témoins affectifs et témoins sains.

Tableau 5 : taux de métabolites

Zones Cérébrales	N	(PS) Patients Suicidants	N	(TA) Témoins Affectifs	N	(TS) Témoins Sains	P-Value	Post hoc
Cortex cingulaire antérieur (SD)								
TNAA	14	7.6 (± 0.9)	18	7.3 (± 0.9)	13	8.2 (± 0.9)	0.0383	TA<TS
GLX	14	12.6 (± 3.8)	18	10.4 (± 2.9)	13	10.4 (± 2.8)	0.11	
GLN	14	5.1 (± 1.5)	18	4.0 (± 1.9)	13	4.1 (± 1.9)	0.19	
Cortex cingulaire postérieur (SD)								
Myo	17	5.8 (± 1.9)	18	6.4 (± 1.1)	20	5.4 (± 1.4)	0.037	TA>TS
Cortex pariétal / précuneus (SD)								
GLX	17	7.7 (± 2.3)	21	8.5 (± 1.8)	18	8.50 (± 1.8)	0.0360	PS<TS
GLU	17	4.0 (± 1.5)	21	4.9 (± 1.7)	18	5.43 (± 1.7)	0.0416	PS<TS

Pour résumer, en supprimant de l'analyse les voxels (103/778) dont le spectre est de mauvaise qualité (facteur Q>2) nous retrouvons de façon significative ($p < 0.05$)

- Diminution des concentrations de GLX et GLU chez les suicidants versus témoins sains dans le cortex pariétal precunueus ;
- Diminution de TNAA (N acetyl aspartate totale) chez les témoins affectifs versus témoins sains dans le cortex cingulaire antérieur
- Augmentation de Myo-Inositol chez les témoins affectifs comparés aux témoins sains dans le cortex cingulaire postérieur.

2.3.7 Analyse des corrélations

Les corrélations entre les taux de métabolites et les taux plasmatiques de marqueurs de l'inflammation périphérique ont été analysées globalement et dans les différents groupes.

Dans l'échantillon totale nous avons procédé à une analyse de corrélation des 7 métabolites étudiés avec les 14 biomarqueurs de l'inflammation, la CRP et les scores de dépression et suicidalité (IDS, HAMD, BDI, CSSRS).

Nous avons retrouvé une association positive significative entre **les taux de glutamate dans le cortex cingulaire antérieur et les taux périphériques de marqueurs inflammatoires** suivants **CD40L, l'IL1b, IL2, IL4, IL6, IL10, IL1a et TNFa** (coefficients de corrélation $R > 40\%$ $p < 10^{-3}$)

Dans le **cortex pariétal / precuneus**, on retrouvait une association négative entre les taux de **glutamate et les taux de CRP** ($R = -0,30$ $p < 0,01$).

On ne retrouve pas d'association entre les autres métabolites cérébraux et les marqueurs inflammatoires périphériques.

Tableau 6 : corrélation entre glutamate et biomarqueurs de l'inflammation

Corrélation avec GLUTAMATE	Cortex orbito frontal D+G	Cortex cingulaire antérieur D+G	Cortex cingulaire Post	Cortex pariétal post precuneus
CRP	NS	NS	NS	r = -0,30 (p < 0,01)
BDNF	NS	r = 0.30 p < 0,012	NS	NS
CD40L	NS	r = 0.41 p < 10⁻³	NS	NS
IFNgamma	NS	r = -0,31 p < 0,01	NS	NS
IL1beta	NS	r = 0,41 p < 10⁻³	NS	NS
IL2	NS	r = 0,41 p < 10⁻³	NS	NS
IL4	NS	r = 0,42 p < 10⁻³	NS	NS
IL6	NS	r = 0,44 p < 10⁻³	NS	NS
IL10	NS	r = 0,43 p < 10⁻³	NS	NS
IL13	NS	r = 0,39 p < 10⁻³	NS	NS
IL1alpha	NS	r = 0,43 p < 10⁻³	NS	NS
TNFalpha	NS	r = 0,43 p < 10⁻³	NS	NS

Les analyses de corrélation sur les métabolites et les auto/hétéro questionnaires cliniques retrouvaient une **association négative entre les taux de GLU, GLX, myo-inositol et les scores de dépression selon les questionnaires HAMD BDI et IDSC30.**

Cependant il s'agit de niveaux d'associations faibles ($r < 0,6$) qui ne nous permettent pas de tirer de conclusions.

Les analyses des métabolites dans les différents groupes n'ont pas montré de corrélation significatives avec les marqueurs inflammatoires et les scores aux auto et hétéro-questionnaires.

Tableau 6 : corrélation entre métabolites et auto/hétéroquestionnaires

	GLU	GLX	INS
HAMD	R² -0.24562 (p=0.0486)	R ² -0.21627 (p=0.0836)	R² -0.21244 (p=0.0893)
BDI			R² -0.26096 (p=0.0373)
IDSC30	R ² -0.22509 (p=0.0714)		

2.4. DISCUSSION

A notre connaissance il s'agit de la seule étude de spectroscopie par résonance magnétique H1MRS qui compare des patients déprimés unipolaires ayant fait une TS récente (< une semaine), à des patients déprimés unipolaires n'ayant aucun antécédent de TS et à des témoins sains.

Notre population semble représentative des patients suicidants, car les caractéristiques cliniques différenciant les patients suicidants des patients non suicidants sont conformes aux données de la littérature (184). En effet, nos résultats sociodémographiques retrouvent chez les patients ayant déjà fait une TS, un plus grand nombre d'antécédents familiaux de tentative de suicide, une tendance plus importante à l'isolement social et à l'inactivité professionnelle et un plus faible niveau d'étude. On retrouve une proportion majoritaire de femmes dans le groupe de patients suicidants. Par ailleurs, les patients ayant réalisé une TS ont tendance à être plus souvent hospitalisés, ce qui est conforme aux recommandations actuelles qui préconisent une hospitalisation systématique de tous les patients ayant réalisé un geste suicidaire (184).

2.4.1. Au niveau clinique

Nos trois groupes étaient comparables au niveau du sexe ratio, de l'âge et de l'IMC. Cela nous permettait d'éliminer un biais de confusion clinique notamment pour l'évaluation des marqueurs inflammatoires.

Les patients que nous avons étudiés avaient en moyenne des scores de dépression sévère à très sévère (BDI >17 ; HAMD > 23 ; IDSC 30 > 52) et on ne retrouvait pas de différence entre les groupes suicidants et témoins affectifs sur les niveaux de dépressions. De plus, le groupe patients suicidants avait des scores d'intensité et de sévérité des idées suicidaires plus élevés que le groupe témoins affectifs sur l'échelle C-SSRS. Cela nous permettait de ne pas avoir de biais clinique sur notre objectif principal et de comparer des patients à des scores de dépression équivalents.

Les seuls patients présentant un syndrome métabolique sont dans le groupe suicidants, ce qui est en accord avec les données actuelles de la littérature (185). Concernant les femmes, il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes au niveau du statut hormonal et notamment sur la présence ou non d'une ménopause, ce qui limitait un biais de confusion lié au

cycle menstruel et aux facteurs inflammatoires. Il en va de même pour la consommation de tabac. La présence d'une pathologie aigue ou chronique inflammatoire en cours tout comme l'utilisation d'anti-inflammatoires ou d'antibiotiques était un critère d'exclusion rendant les résultats de notre étude plus fiables d'autant plus que ce critère d'exclusion n'est pas systématiquement la règle dans d'autres études sur l'inflammation et le suicide (186). L'usage d'anxiolytiques au moment de l'évaluation était plus important chez les patients suicidants car ils faisaient quasi systématiquement partie du traitement de la crise suicidaire. La multitude des données ainsi que des critères d'inclusion très rigoureux nous ont permis de limiter au maximum les biais de confusion sur les facteurs inflammatoires périphériques et métabolites cérébraux.

Nos données cliniques sont aussi en accord avec la littérature concernant les antécédents familiaux de suicide et les antécédents de maltraitance dans l'enfance. En effet, les antécédents familiaux de passage à l'acte suicidaire ou de maltraitance étaient significativement plus fréquents dans le groupe de patients suicidants que dans le groupe de patients déprimés sans histoire de tentative de suicide et dans le groupe témoins sains (4).

Nous rejoignons les résultats de Ducasse et al. (187) sur la propension des patients suicidants à avoir des scores de douleur physique et morale plus élevés que les témoins affectifs pour un niveau de sévérité de dépression équivalent. Dans notre étude, le groupe des patients suicidants montrait des scores significativement plus élevés sur l'échelle de Likert comparés aux deux autres groupes. Cela indique que l'évaluation de la douleur psychologique et physique est au cœur de la suicidalité et a une grande importance dans la pratique clinique quotidienne ainsi que pour l'élaboration de stratégies thérapeutiques innovantes pour la prévention du suicide.

2.4.2 Au niveau biologique

L'analyse des données biologiques met en évidence des taux de CRP plasmatique chez les patients avec CS significativement supérieurs au groupe témoins affectifs et sujets sains indépendamment de plusieurs facteurs confondants (âge, sexe, sévérité de la dépression, addiction, comorbidité anxieuse, usage d'antidépresseurs, statut tabagique et abus dans l'enfance). Il s'agit d'une inflammation de bas grade car tous les patients avaient une CRP <10 à l'inclusion afin d'éviter au maximum le biais de confusion secondaire à un syndrome inflammatoire en cours. Ce résultat permet de répliquer les analyses de Courtet et al (188) indiquant que la CRP pourrait être un marqueur trait de la vulnérabilité suicidaire en associant

les taux de CRP et les antécédents de tentatives de suicide (qu'elles soient récentes ou anciennes) chez les patients déprimés. Cependant notre étude ne permet pas d'apporter d'arguments supplémentaires sur l'interprétation du taux de CRP comme marqueur trait ou état des CS car notre groupe de patients suicidants avait fait une TS récente inférieure à une semaine. Nous ne pouvons donc pas exclure l'hypothèse que cette élévation de la CRP chez les patients avec CS soit un marqueur d'état secondaire au « stress » induit par le passage à l'acte suicidaire. Néanmoins les travaux de Courtet et al montrent que l'élévation de la CRP chez les patients souffrant de dépression est un marqueur « trait » de vulnérabilité suicidaire car l'élévation du taux de CRP subsistait dans le temps, indépendamment que la TS soit récente ou ancienne chez des patients déprimés. Nos résultats sont très pertinents pour la pratique clinique. En effet, la CRP est un biomarqueur de l'inflammation très accessible pouvant être obtenu sur un échantillon de sang périphérique sans nécessité de condition de jeûne. Ainsi, effectuer des prélèvements sanguins et identifier des profils de marqueurs inflammatoires chez des patients souffrant de dépression pourrait être utiles pour identifier les patients à risque de passage à l'acte suicidaire afin de proposer des nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques.

Malgré une méthodologie rigoureuse nous avons observé un grand nombre de marqueurs inflammatoires indétectables (plus de 40% de IL1 a et b IL2 IL4 et IL10), ce qui a pu biaiser les résultats finaux. La tendance à l'augmentation des taux de biomarqueurs inflammatoires va dans le sens de notre hypothèse de travail sans pour autant pouvoir la confirmer.

Une méta analyse-récente de la littérature sur les biomarqueurs inflammatoires dans les conduites suicidaires est en accord avec nos données (56). On retrouve une élévation significative d'IL1b et d'IL6 dans le sang périphérique et dans les cerveaux en post-mortem chez les patients avec conduites suicidaire versus patients non suicidaires et témoins sains ($p < 0,05$). Cette méta analyse rapporte aussi une élévation significative de la CRP et de l'IL10 chez les patients avec conduites suicidaires versus témoins sains ($p < 0,05$) et une diminution significative d'IL2 dans le sang périphérique chez les patients avec conduites suicidaires versus patients non suicidaires et témoins sains ($p < 0,01$). Cependant il faut interpréter ces résultats avec précaution car à l'heure actuelle il n'existe que peu d'études sur le sujet, les échantillons sont toujours faibles en taille et il existe une hétérogénéité entre les études. De nombreux facteurs contribuent à l'hétérogénéité des résultats que l'on retrouve sur les cytokines et chimiokines comme, l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'IMC, le tabagisme, les habitudes alimentaires, les effets des médicaments, la cause du décès dans les études post mortem, l'effet d'échantillonnage des

différents stades de progression de la maladie et l'évolution clinique de la maladie. De nombreuses études ne contrôlent pas toutes ces variables modératrices qui pourraient expliquer les différences de niveaux de cytokines.

2.4.3. Au niveau de la spectroscopie par résonance magnétique

Nous retrouvons une diminution significative des taux de glutamate et de Glx (glutamine + glutamate) dans le cortex pariétal / précuneus chez les patients suicidants par rapport aux témoins sains, les témoins affectifs n'étant pas différents statistiquement des deux autres groupes. Dans le cortex cingulaire antérieur, nous retrouvons au contraire une tendance à l'augmentation des taux de glutamate chez les patients suicidants versus non suicidants ce qui converge avec des précédentes données de la littérature (189)(190). Cependant cette différence n'est pas statistiquement significative en ce qui concerne le CCA dans notre étude.

Le cortex precuneus est une zone cérébrale impliquée dans le contrôle cognitif comme l'inhibition et la prise de décision ainsi que la sensation d'appartenance sociale (191). Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur et c'est aussi le neurotransmetteur le plus abondant dans le cerveau. Il est associé aux troubles de l'humeur et notamment à la dépression. Des études d'imagerie fonctionnelle de connectivité neuronale montrent une association positive entre l'activité cérébrale et les concentrations de glutamate chez des patients dépressifs (192). Dans une étude récente d'imagerie fonctionnelle en resting state (193) les auteurs retrouvent une altération de l'activité cérébrale au repos dans le cortex parietal / precuneus chez des patients souffrant de dépression en comparaison aux témoins sains alors qu'il y avait une augmentation de cette activité au repos dans le cortex cingulaire antérieur.

Nos résultats corroborent cette hypothèse car nous retrouvons une diminution du taux de glutamate dans le cortex pariétal/precuneus et dans le CCA dans le groupe patients suicidants versus témoins sains. Cependant il est difficile de conclure car nos groupes de patients suicidants et témoins affectifs avaient des niveaux de dépression et des traitements psychotropes comparables. On pourrait faire l'hypothèse que le taux de glutamate est le reflet de l'activité cérébrale. Ainsi l'hypoactivité cérébrale dans le cortex précuneus (diminution du sentiment d'appartenance sociale) et l'hyper activité cérébrale dans le CCA (augmentation de la perception

douloureuse et de la colère) pourrait être un marqueur de vulnérabilité de passage à l'acte suicidaire.

Deuxièmement, nous retrouvons des taux de TNAA dans le cortex cingulaire antérieur plus bas chez les témoins affectifs que chez les patients sains et une tendance à la diminution chez les patients suicidants versus témoins sains. Cela corrobore les données de la littérature (136). Le N-Acetyl-Aspartate (NAA) est le reflet de l'intégrité et de la densité neuronale. Ici le faible taux de NAA pourrait être secondaire à une hyperactivité glutamatergique qui aurait des conséquences neurotoxiques. Une interprétation proposée par Li et al. (185) est que ces taux bas de NAA dans des zones cérébrales impliquées dans la régulation de la douleur indiqueraient un dysfonctionnement neuronal chez les patients déprimés avec un risque suicidaire. Cependant il y a un effet important de la dépression sur ce résultat. D'ailleurs une étude (181) rapporte une augmentation du NAA dans le CCA et CPF après un traitement antidépresseur chez des sujets déprimés unipolaires. Ceci indique une neuroplasticité avec un renouvellement et une réversibilité des neurones altérés lors d'un épisode dépressif majeur traité.

Malgré la faible significativité de nos résultats, nous retrouvons les mêmes tendances que l'équipe de Jollant (194) avec une diminution des taux de NAA et une augmentation des taux de glutamate dans le cortex préfrontal chez les patients ayant fait des tentatives de suicides versus sujets sains.

Troisièmement, notre travail va dans le même sens que l'équipe de Sheth (188) qui retrouve une augmentation des taux de myo-inositol dans le cortex cingulaire postérieur chez les patients suicidants comparés aux non suicidants. Le myo-inositol est un marqueur de prolifération gliale. Cela indiquerait que l'augmentation du Myo-inositol dans le CCA et le CCP est représentative d'une activation microgliale et astrocytaire liées aux conduites suicidaires. Cependant, contrairement à l'étude de Sheth, les taux de myo-inositol dans notre étude n'étaient pas corrélés positivement avec les scores d'idéation suicidaire C-SSRS ce qui ne nous permet pas de conclure sur une spécificité du Myo-inositol pour les patients souffrant de CS.

Pour finir, l'analyse de corrélation retrouve une association positive entre les taux de glutamate dans le cortex cingulaire antérieur et les taux périphériques de marqueurs inflammatoires suivants : CD40L, l'IL1b, IL2, IL4, IL6, IL10, IL1a et TNFa. Cela nous donne des arguments supplémentaires pour confirmer le lien entre l'inflammation périphérique et la dysrégulation glutamatergique au niveau central chez les patients avec CS. Cependant dans nos

résultats, l'association positive entre le taux d'IL2 et le taux de glutamate dans le CCA est contradictoire avec les données de la littérature. En effet une méta-analyse récente (56) retrouve des taux bas de l'IL2 dans le sang périphérique chez les patients avec CS vs témoins sains. Ces résultats pourraient être expliqués par un manque de puissance de notre étude avec notamment un faible niveau de détection des marqueurs inflammatoires.

Dans le cortex pariétal / precuneus, on retrouvait une association négative entre les taux de glutamate et les taux de CRP. Cela permet de confirmer les résultats des études précédemment citées et de faire l'hypothèse que la CRP serait un marqueur inflammatoire périphérique pouvant refléter un dysfonctionnement du système glutamatergique associé au risque suicidaire chez les personnes souffrant de dépression.

Du fait du manque de puissance de notre étude, les niveaux de corrélation sont bas ($R < 60\%$) entre les métabolites cérébraux, les marqueurs inflammatoires et les scores cliniques aux auto/hétéroquestionnaires et permettent seulement d'entrevoir de nouvelles pistes de mécanismes physiopathologiques dans la complexité de la compréhension des conduites suicidaires. Nous constatons un lien fort entre les marqueurs périphériques inflammatoires et métabolites cérébraux notamment glutamatergiques. Néanmoins nous ne pouvons pas affirmer qu'il s'agisse de marqueur trait ou état du passage à l'acte suicidaire. A ce jour nous pouvons confirmer que les conduites suicidaires ne sont pas une simple complication d'un trouble psychiatrique, mais un trouble à part entière.

Cette étude étant une étude originale, nous ne retrouvons pas d'études dans la littérature nous permettant de comparer nos principaux résultats. A ce jour, il y a peu d'études de spectroscopie par résonance magnétique incluant des populations de patients avec conduites suicidaires et encore moins avec tentative de suicide récente.

Les autres études dans ce domaine souffrent encore de biais importants, résultats hétérogènes, nombre de sujets faible, biais de sélection et de mesure. Il y a une nécessité absolue d'étudier des grandes cohortes sur des périodes plus longues avec des épisodes dépressifs et suicidaires répétés afin de mesurer une éventuelle valeur prédictive positive ou négative de tel biomarqueurs et de pouvoir proposer des prises en charge préventives et thérapeutiques innovantes.

2.4.4. Forces

La majorité des protocoles de recherche de spectroscopie en psychiatrie sont réalisés avec des IRM 3 Tesla, comme dans notre étude, permettant d'avoir des données fiables sur les principaux métabolites étudiés. Afin de limiter le biais de mesure lié au fonctionnement de l'IRM au cours du temps, nous avons inclus les 3 groupes de façon alternative et équilibrée.

Le nombre de patients de notre échantillon se situe dans la moyenne supérieure des études de spectroscopie en psychiatrie. Les critères d'inclusion stricts et rigoureux avec une multitude de facteurs cliniques nous ont permis d'atténuer au maximum les biais de confusion. Les patients ont par ailleurs été inclus à partir de plusieurs lieux de soin, augmentant la représentativité de notre population. Ils provenaient à la fois d'un service d'hospitalisation de crise suicidaire, mais également d'une plateforme d'évaluation de la dépression (consultations pour une évaluation pluridisciplinaire de la dépression, consultation de recours pour dépression résistante) ou de consultation classique.

Dans cette étude le recrutement et l'évaluation conduits par un unique investigateur permet d'atténuer les biais d'interprétation.

Contrairement à de multiples études de spectroscopie mono-voxel notre méthode d'acquisition était multi-voxels permettant d'évaluer plusieurs zones d'intérêt de façon bilatérale.

Il est important de noter que les scores de dépression sont comparables entre le groupe suicidants et témoins affectifs, ce qui nous permet de limiter le biais de sélection et signifie que le niveau de dépression ne constitue pas un biais de confusion. Les patients ne diffèrent que par la présence actuelle d'une crise suicidaire avec passage à l'acte récent. Cela est confirmé par des scores d'intentionnalité et de sévérité suicidaires plus importants dans le groupe suicidants comparés aux témoins affectifs.

2.4.5. Limites

Plusieurs limites sont à considérer dans l'interprétation de nos résultats.

La taille de l'échantillon est relativement faible, par conséquent ces résultats sont à considérer comme préliminaires.

Les résultats évaluant les taux de métabolites sont à interpréter avec précaution notamment sur le faible niveau d'association qui est à prendre en considération. L'étude des métabolites cérébraux en psychiatrie est encore très innovante et il n'y a hélas aucun protocole faisant l'unanimité dans la façon de recueillir et d'analyser les données (IRM différentes, logiciels différents et critère de qualités d'analyse des résultats propres à chaque équipe).

D'autre part la neurotransmission du GABA et glutamate est régulée par le cycle menstruel chez les femmes (195). Dans cette étude, le cycle menstruel n'est pas évalué et les femmes sont majoritaires par rapport aux hommes.

Pour des raisons évidentes d'éthique, nous n'avons pas arrêté les prescriptions médicamenteuses des patients en cours. Ainsi une grande partie des patients bénéficiait de traitements psychotropes (antidépresseur ISRS, anxiolytique etc...). Ce facteur majeur de confusion doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

2.4.6. Perspectives

L'identification de nouveaux biomarqueurs de vulnérabilité suicidaire est un enjeu extrêmement important dans la prise en charge des patients souffrant de CS, aussi bien au niveau préventif que thérapeutique. Cela permettra une médecine personnalisée et adaptée.

Malgré les différentes limitations que nous avons rencontrées, il s'agit de la première étude de spectroscopie par résonance magnétique évaluant la vulnérabilité suicidaire sur une population de patients souffrant de dépression unipolaire. Ce travail nous permet d'entrevoir l'implication de nouveaux mécanismes physiopathologiques dans la compréhension des conduites suicidaires tel que l'implication du lien entre inflammation périphérique et le système central avec notamment une dysrégulation glutamatergique associée à la vulnérabilité suicidaire. Le voie glutamatergique semble être une piste prometteuse, notamment avec la multiplication de résultats positifs sur la réduction des conduites suicidaires après un traitement par kétamine (recepteur anti NMDA). Il est nécessaire d'approfondir et d'explorer cette voie de par son interaction avec le système inflammatoire via la voie de la kynurénine qui permet de faire un lien physiologique entre le système périphérique et central dans les CS.

Par ailleurs, des analyses complémentaires seront réalisées dans un second temps à partir de nos données recueillies en imagerie avec la possibilité de mise en relation des données structurales et fonctionnelles au repos.

Nous avons une collection biologique importante provenant de patients dépressifs avec conduites suicidaires récentes qui pourra être utilisée en complément d'autres bases de données dans ce domaine d'étude. Une analyse génétique sera également réalisée, avec l'étude des ARN des gènes de l'inflammation.

2.4.7. Ressenti personnel

J'ai eu la chance de pouvoir réaliser ce travail de thèse grâce au financement obtenu au moyen de la bourse année recherche et de l'appel d'offre interne jeune chercheur du CHU de Montpellier. En effet j'ai pu consacrer une année à plein temps sur ce projet, depuis la conception des hypothèses jusqu'à la fin des inclusions et l'analyse des résultats. Réaliser l'ensemble des inclusions et des évaluations des sujets a été pour moi une expérience extrêmement enrichissante. Cela m'a permis de découvrir de l'intérieur le milieu exigeant de la recherche clinique et de travailler avec des équipes très performantes dans une dynamique motivante nécessitant une organisation avec des ajustements constants.

J'ai pu me rendre compte de l'importance d'une bonne collaboration entre les différents acteurs, sans quoi la qualité de la recherche ne peut être garantie.

2.5. CONCLUSION

La clinique suicidologique a montré ses limites en termes de prédiction et de prévention, conduisant à la nécessaire recherche de nouveaux outils. La dissection des mécanismes neurocognitifs associés au risque de conduites suicidaires chez une personne donnée offre des perspectives nouvelles.

Nous rapportons dans cette étude une augmentation de la CRP périphérique chez les patients suicidants qui est corrélée avec une diminution du taux de glutamate dans le cortex pariétal precuneus. Dans le CCA on retrouve des taux de TNAA plus bas chez les témoins affectifs que chez les patients sains et une tendance à la diminution chez les patients suicidants comparés aux témoins sains. On retrouve une élévation du taux de Myo-inositol dans le CCP chez les témoins affectifs comparés aux témoins sains et une tendance à l'augmentation chez les patients suicidants comparés aux témoins sains. On retrouve enfin une corrélation négative entre le glutamate et le niveau de dépression évalué par l'hétéro questionnaire HAMD.

Cette étude apporte des arguments supplémentaires en faveur d'une dysrégulation inflammatoire périphérique avec un impact au niveau des métabolites cérébraux.

Des recherches avec des H1-MRS ayant des champs magnétiques plus puissant ainsi que des séquences plus sensibles devraient améliorer la compréhension du système glutamatergique dans la dépression et les conduites suicidaires et aider le développement de nouvelles approches pharmacologiques basées sur le système glutamatergique.

Un long chemin reste encore à parcourir pour confirmer ces résultats afin d'étudier notamment leur capacité de prédiction et leur intérêt éventuel comme cible thérapeutique.

2.6. BIBLIOGRAPHIE

1. Reza A, Mercy JA, Krug E. Epidemiology of violent deaths in the world. *Inj Prev J Int Soc Child Adolesc Inj Prev.* juin 2001;7(2):104-11.
2. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci.* oct 2003;4(10):819-28.
3. Ernst C, Mechawar N, Turecki G. Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol.* déc 2009;89(4):315-33.
4. Risk and protective factors for suicide and suicidal behaviour: a literature review [Internet]. [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.stir.ac.uk/research/hub/publication/1650>
5. Nock MK, Hwang I, Sampson NA, Kessler RC. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry.* août 2010;15(8):868-76.
6. Isometsä ET. Psychological autopsy studies--a review. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* nov 2001;16(7):379-85.
7. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry.* déc 2000;157(12):1925-32.
8. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet Lond Engl.* 18 avr 2009;373(9672):1372-81.
9. Robson A, Scrutton F, Wilkinson L, MacLeod F. The risk of suicide in cancer patients: a review of the literature. *Psychooncology.* déc 2010;19(12):1250-8.
10. Pompili M, Forte A, Palermo M, Stefani H, Lamis DA, Serafini G, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *J Psychosom Res.* déc 2012;73(6):411-7.
11. [Psychiatric aspects of rheumatoid arthritis: Review of literature]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 23 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/26850214>
12. Brady J. THE ASSOCIATION BETWEEN ALCOHOL MISUSE AND SUICIDAL BEHAVIOUR. *Alcohol Alcohol.* 1 sept 2006;41(5):473-8.
13. Conner KR, Duberstein PR. Predisposing and precipitating factors for suicide among alcoholics: empirical review and conceptual integration. *Alcohol Clin Exp Res.* mai 2004;28(5 Suppl):6S-17S.
14. Wilcox HC, Conner KR, Caine ED. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 7 déc 2004;76 Suppl:S11-19.

15. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry*. févr 1999;156(2):181-9.
16. Oquendo MA, Sullivan GM, Sudol K, Baca-Garcia E, Stanley BH, Sublette ME, et al. Toward a Biosignature for Suicide. *Am J Psychiatry*. 31 oct 2014;171(12):1259-77.
17. Courtet P, Guillaume S, Jollant F, Castelnaud D, Malafosse A. Neurobiologie des conduites suicidaires : voies de recherche actuelles. [Httpwwwem-Premiumcomwwwwezpbui-Montpellierfrdatatraitessps37-48252](http://www.em-premium.com/www.ezpbiu-montpellierfrdatatraitessps37-48252) [Internet]. 7 janv 2008 [cité 18 sept 2017]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.www.ezpbiu-montpellier.fr/article/68661/resultatrecherche/1](http://www.em-premium.com/www.ezpbiu-montpellier.fr/article/68661/resultatrecherche/1)
18. Matthews S, Spadoni A, Knox K, Strigo I, Simmons A. Combat-exposed war veterans at risk for suicide show hyperactivation of prefrontal cortex and anterior cingulate during error processing. *Psychosom Med*. juin 2012;74(5):471-5.
19. Olié 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*. janv 2010;120(1-3):226-30.
20. Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15 févr 2005;133C(1):13-24.
21. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry*. avr 2006;11(4):336-51.
22. Courtet P, Buresi C, Abbar M, Baud P, Boulenger J-P, Castelnaud D, et al. No association between non-violent suicidal behavior and the serotonin transporter promoter polymorphism. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 1 janv 2003;116B(1):72-6.
23. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. mars 2009;12(3):342-8.
24. Guintivano J, Brown T, Newcomer A, Jones M, Cox O, Maher BS, et al. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *Am J Psychiatry*. 1 déc 2014;171(12):1287-96.
25. Le-Niculescu H, Levey DF, Ayalew M, Palmer L, Gavrin LM, Jain N, et al. Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Mol Psychiatry*. déc 2013;18(12):1249-64.
26. Coryell W, Schlessler M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry*. mai 2001;158(5):748-53.
27. Mann JJ, Currier D. A review of prospective studies of biologic predictors of suicidal behavior in mood disorders. *Arch Suicide Res Off J Int Acad Suicide Res*. 2007;11(1):3-16.
28. Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, et al. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry*. août 2000;57(8):729-38.

29. Jollant F, Lawrence NL, Olié E, Guillaume S, Courtet P. The suicidal mind and brain: a review of neuropsychological and neuroimaging studies. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. août 2011;12(5):319-39.
30. Richard-Devantoy S, Berlim MT, Jollant F. Suicidal behaviour and memory: A systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. déc 2015;16(8):544-66.
31. Clark L, Dombrovski AY, Siegle GJ, Butters MA, Shollenberger CL, Sahakian BJ, et al. Impairment in risk-sensitive decision-making in older suicide attempters with depression. *Psychol Aging*. juin 2011;26(2):321-30.
32. Westheide J, Quednow BB, Kuhn K-U, Hoppe C, Cooper-Mahkorn D, Hawellek B, et al. Executive performance of depressed suicide attempters: the role of suicidal ideation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. oct 2008;258(7):414-21.
33. Barch DM, Braver TS, Carter CS, Poldrack RA, Robbins TW. CNTRICS final task selection: executive control. *Schizophr Bull*. janv 2009;35(1):115-35.
34. Shallice T, Burgess PW. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain J Neurol*. avr 1991;114 (Pt 2):727-41.
35. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 25 sept 2013;150(3):736-44.
36. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 1 juill 2013;74(1):15-25.
37. Miná V a. L, Lacerda-Pinheiro SF, Maia LC, Pinheiro RFF, Meireles CB, de Souza SIR, et al. The influence of inflammatory cytokines in physiopathology of suicidal behavior. *J Affect Disord*. 1 févr 2015;172:219-30.
38. Courtet P, Giner L, Seneque M, Guillaume S, Olie E, Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 30 juill 2015;1-23.
39. Serafini G, Pompili M, Elena Seretti M, Stefani H, Palermo M, Coryell W, et al. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. déc 2013;23(12):1672-86.
40. Baron DA, Hardie T, Baron SH. Possible association of interleukin-2 treatment with depression and suicide. *J Am Osteopath Assoc*. juill 1993;93(7):799-800.
41. Fukunishi K, Tanaka H, Maruyama J, Takahashi H, Kitagishi H, Ueshima T, et al. Burns in a suicide attempt related to psychiatric side effects of interferon. *Burns J Int Soc Burn Inj*. sept 1998;24(6):581-3.
42. Fragoso YD, Frota ERC, Lopes JS, Noal JS, Giacomo MC, Gomes S, et al. Severe depression, suicide attempts, and ideation during the use of interferon beta by patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. déc 2010;33(6):312-6.

43. Lana-Peixoto MA, Teixeira AL, Haase VG. Interferon beta-1a-induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* sept 2002;60(3-B):721-4.
44. Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, Chen X, Woolwine BJ, Patel T, et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Mol Psychiatry.* 12 janv 2016;
45. Christodoulou C, Douzenis A, Papadopoulos FC, Papadopoulou A, Bouras G, Gournellis R, et al. Suicide and seasonality. *Acta Psychiatr Scand.* févr 2012;125(2):127-46.
46. Postolache TT, Mortensen PB, Tonelli LH, Jiao X, Frangakis C, Soriano JJ, et al. Seasonal spring peaks of suicide in victims with and without prior history of hospitalization for mood disorders. *J Affect Disord.* févr 2010;121(1-2):88-93.
47. Woo J-M, Gibbons RD, Qin P, Komarow H, Kim JB, Rogers CA, et al. Suicide and prescription rates of intranasal corticosteroids and nonsedating antihistamines for allergic rhinitis: an ecological study. *J Clin Psychiatry.* oct 2011;72(10):1423-8.
48. Pedersen MG, Mortensen PB, Norgaard-Pedersen B, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* infection and self-directed violence in mothers. *Arch Gen Psychiatry.* nov 2012;69(11):1123-30.
49. Aliberti J, Bafica A. Anti-inflammatory pathways as a host evasion mechanism for pathogens. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* oct 2005;73(3-4):283-8.
50. Okusaga O, Langenberg P, Sleemi A, Vaswani D, Giegling I, Hartmann AM, et al. *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* déc 2011;133(1-3):150-5.
51. Bergen H, Hawton K, Waters K, Ness J, Cooper J, Steeg S, et al. Premature death after self-harm: a multicentre cohort study. *Lancet Lond Engl.* 3 nov 2012;380(9853):1568-74.
52. Artero S, Astruc B, Courtet P, Ritchie K. Life-time history of suicide attempts and coronary artery disease in a community-dwelling elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry.* févr 2006;21(2):108-12.
53. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* oct 2015;25(10):1532-43.
54. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2000;22(4):370-9.
55. Steiner J, Gos T, Bogerts B, Biela H, Bernstein HAD and H-G. Possible Impact of Microglial Cells and the Monocyte-Macrophage System on Suicidal Behavior [Internet]. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets.* 2013 [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/114667/article>

56. Black C, Miller BJ. Meta-Analysis of Cytokines and Chemokines in Suicidality: Distinguishing Suicidal Versus Nonsuicidal Patients. *Biol Psychiatry*. 1 juill 2015;78(1):28-37.
57. al IM et. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26995241>
58. Stuart MJ, Baune BT. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies. *Neurosci Biobehav Rev*. mai 2014;42:93-115.
59. Hodes GE, Kana V, Menard C, Merad M, Russo SJ. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nat Neurosci*. oct 2015;18(10):1386-93.
60. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry*. 1 nov 2015;172(11):1075-91.
61. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. oct 2014;71(10):1121-8.
62. Erhardt S, Lim CK, Linderholm KR, Janelidze S, Lindqvist D, Samuelsson M, et al. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. avr 2013;38(5):743-52.
63. Dutta A, McKie S, Deakin JFW. Ketamine and other potential glutamate antidepressants. *Psychiatry Res*. 30 janv 2015;225(1-2):1-13.
64. Lapidus KAB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 15 déc 2014;76(12):970-6.
65. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CM, Perez AM, et al. Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 1 oct 2013;170(10):1134-42.
66. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci Ther*. juin 2013;19(6):403-10.
67. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. oct 2012;115(4):934-43.
68. Yang C, Hong T, Shen J, Ding J, Dai X-W, Zhou Z-Q, et al. Ketamine exerts antidepressant effects and reduces IL-1 β and IL-6 levels in rat prefrontal cortex and hippocampus. *Exp Ther Med*. avr 2013;5(4):1093-6.
69. Walker AK, Budac DP, Bisulco S, Lee AW, Smith RA, Beenders B, et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in

- C57BL/6J mice. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. août 2013;38(9):1609-16.
70. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2009;65(9):732-41.
 71. Felger JC, Li Z, Haroon E, Woolwine BJ, Jung MY, Hu X, et al. Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1358-65.
 72. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, Breen G, Farmer A, Aitchison KJ, et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline « predictors » and longitudinal « targets ». *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. févr 2013;38(3):377-85.
 73. Bufalino C, Hepgul N, Aguglia E, Pariante CM. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies. *Brain Behav Immun*. juill 2013;31:31-47.
 74. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 29 août 2013;246:199-229.
 75. Perroud N, Baud P, Ardu S, Krejci I, Mouthon D, Vessaz M, et al. Temperament personality profiles in suicidal behaviour: an investigation of associated demographic, clinical and genetic factors. *J Affect Disord*. 5 avr 2013;146(2):246-53.
 76. Suchankova P, Holm G, Träskman-Bendz L, Brundin L, Ekman A. The +1444C>T polymorphism in the CRP gene: a study on personality traits and suicidal behaviour. *Psychiatr Genet*. avr 2013;23(2):70-6.
 77. Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, Pourgholami M. Celecoxib: a new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Hum Psychopharmacol*. mai 2014;29(3):216-23.
 78. Na K-S, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung H-Y. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 janv 2014;48:79-85.
 79. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 1 déc 2014;71(12):1381-91.
 80. Miller AH, Raison CL. Are Anti-inflammatory Therapies Viable Treatments for Psychiatric Disorders?: Where the Rubber Meets the Road. *JAMA Psychiatry*. juin 2015;72(6):527-8.
 81. Ducasse D, René E, Béziat S, Guillaume S, Courtet P, Olié E. Acceptance and commitment therapy for management of suicidal patients: a pilot study. *Psychother Psychosom*. 2014;83(6):374-6.

82. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. déc 2010;71(12):1605-11.
83. Walker FR. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: Do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology*. 1 avr 2013;67:304-17.
84. Glick AR. The role of serotonin in impulsive aggression, suicide, and homicide in adolescents and adults: a literature review. *Int J Adolesc Med Health*. mai 2015;27(2):143-50.
85. Fanelli G, Serretti A. The influence of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism on suicidal behaviors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 17 août 2018;
86. Naughton M, Clarke G, O'Leary OF, Cryan JF, Dinan TG. A review of ketamine in affective disorders: Current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *J Affect Disord*. 1 mars 2014;156:24-35.
87. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. Ketamine and Rapid-Acting Antidepressants: A Window into a New Neurobiology for Mood Disorder Therapeutics. *Annu Rev Med*. 2015;66(1):509-23.
88. De Maricourt P, Jay T, Goncalvès P, Lôo H, Gaillard R. [Ketamine's antidepressant effect: focus on ketamine mechanisms of action]. *L'Encephale*. févr 2014;40(1):48-55.
89. Haroon E, Miller AH. Inflammation Effects on Brain Glutamate in Depression: Mechanistic Considerations and Treatment Implications. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:173-98.
90. Bryleva EY, Brundin L. Kynurenine pathway metabolites and suicidality. *Neuropharmacology*. 26 janv 2016;
91. Taylor MJ. Could glutamate spectroscopy differentiate bipolar depression from unipolar? *J Affect Disord*. 2014;167:80-4.
92. Yüksel C, Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol Psychiatry*. 1 nov 2010;68(9):785-94.
93. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 30 juin 2006;147(1):1-25.
94. Arnone D, Mumuni AN, Jauhar S, Condon B, Cavanagh J. Indirect evidence of selective glial involvement in glutamate-based mechanisms of mood regulation in depression: meta-analysis of absolute prefrontal neuro-metabolic concentrations. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. août 2015;25(8):1109-17.

95. Zhang J, Narr KL, Woods RP, Phillips OR, Alger JR, Espinoza RT. Glutamate normalization with ECT treatment response in major depression. *Mol Psychiatry*. mars 2013;18(3):268-70.
96. Taylor M, Murphy SE, Selvaraj S, Wylezinska M, Jezzard P, Cowen PJ, et al. Differential effects of citalopram and reboxetine on cortical Glx measured with proton MR spectroscopy. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. juill 2008;22(5):473-6.
97. Bernard R, Kerman IA, Thompson RC, Jones EG, Bunney WE, Barchas JD, et al. Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression. *Mol Psychiatry*. juin 2011;16(6):634-46.
98. Öngür D, Bechtholt AJ, Carlezon WA, Cohen BM. Glial abnormalities in mood disorders. *Harv Rev Psychiatry*. déc 2014;22(6):334-7.
99. Rajkowska G, Stockmeier CA. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Curr Drug Targets*. oct 2013;14(11):1225-36.
100. Nagy C, Suderman M, Yang J, Szyf M, Mechawar N, Ernst C, et al. Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide. *Mol Psychiatry*. mars 2015;20(3):320-8.
101. Torres-Platas SG, Hercher C, Davoli MA, Maussion G, Labonté B, Turecki G, et al. Astrocytic hypertrophy in anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. déc 2011;36(13):2650-8.
102. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. juin 2007;6(3):219-33.
103. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1 mai 1999;45(9):1085-98.
104. Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, Tomita H, Li JZ, Vawter MP, et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 oct 2005;102(43):15653-8.
105. Barley K, Dracheva S, Byne W. Subcortical oligodendrocyte- and astrocyte-associated gene expression in subjects with schizophrenia, major depression and bipolar disorder. *Schizophr Res*. juill 2009;112(1-3):54-64.
106. Sequeira A, Mamdani F, Ernst C, Vawter MP, Bunney WE, Lebel V, et al. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PloS One*. 11 août 2009;4(8):e6585.
107. Pandey GN. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disord*. août 2013;15(5):524-41.
108. Aguilar EJ, García-Martí G, Martí-Bonmatí L, Lull JJ, Moratal D, Escartí MJ, et al. Left orbitofrontal and superior temporal gyrus structural changes associated to suicidal

- behavior in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 oct 2008;32(7):1673-6.
109. Benedetti F, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C, Falini A, Colombo C, et al. Opposite effects of suicidality and lithium on gray matter volumes in bipolar depression. *J Affect Disord*. déc 2011;135(1-3):139-47.
 110. Hwang J-P, Lee T-W, Tsai S-J, Chen T-J, Yang C-H, Lirng J-F, et al. Cortical and subcortical abnormalities in late-onset depression with history of suicide attempts investigated with MRI and voxel-based morphometry. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. sept 2010;23(3):171-84.
 111. Dombrovski AY, Siegle GJ, Szanto K, Clark L, Reynolds CF, Aizenstein H. The temptation of suicide: striatal gray matter, discounting of delayed rewards, and suicide attempts in late-life depression. *Psychol Med*. juin 2012;42(6):1203-15.
 112. Soloff PH, Pruitt P, Sharma M, Radwan J, White R, Diwadkar VA. Structural brain abnormalities and suicidal behavior in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. avr 2012;46(4):516-25.
 113. Rüsç N, Spoletini I, Wilke M, Martinotti G, Bria P, Trequattrini A, et al. Inferior frontal white matter volume and suicidality in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 30 déc 2008;164(3):206-14.
 114. Pompili M, Innamorati M, Mann JJ, Oquendo MA, Lester D, Del Casale A, et al. Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 août 2008;32(6):1501-7.
 115. Pompili M, Ehrlich S, De Pisa E, Mann JJ, Innamorati M, Cittadini A, et al. White matter hyperintensities and their associations with suicidality in patients with major affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. déc 2007;257(8):494-9.
 116. Wagner G, Schultz CC, Koch K, Schachtzabel C, Sauer H, Schlösser RG. Prefrontal cortical thickness in depressed patients with high-risk for suicidal behavior. *J Psychiatr Res*. nov 2012;46(11):1449-55.
 117. Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Schultz CC, Gaser C, Reichenbach JR, et al. Structural basis of the fronto-thalamic dysconnectivity in schizophrenia: A combined DCM-VBM study. *NeuroImage Clin*. 2013;3:95-105.
 118. Giakoumatos CI, Tandon N, Shah J, Mathew IT, Brady RO, Clementz BA, et al. Are structural brain abnormalities associated with suicidal behavior in patients with psychotic disorders? *J Psychiatr Res*. oct 2013;47(10):1389-95.
 119. Caplan R, Siddarth P, Levitt J, Gurbani S, Shields WD, Sankar R. Suicidality and brain volumes in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. juill 2010;18(3):286-90.
 120. Monkul ES, Hatch JP, Nicoletti MA, Spence S, Brambilla P, Lacerda ALT, et al. Fronto- limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. avr 2007;12(4):360-6.

121. Ding Y, Lawrence N, Olié E, Cyprien F, le Bars E, Bonafé A, et al. Prefrontal cortex markers of suicidal vulnerability in mood disorders: a model-based structural neuroimaging study with a translational perspective. *Transl Psychiatry*. 24 févr 2015;5:e516.
122. Goodman M, Hazlett EA, Avedon JB, Siever DR, Chu K-W, New AS. Anterior cingulate volume reduction in adolescents with borderline personality disorder and co-morbid major depression. *J Psychiatr Res*. juin 2011;45(6):803-7.
123. Matsuo K, Nielsen N, Nicoletti MA, Hatch JP, Monkul ES, Watanabe Y, et al. Anterior genu corpus callosum and impulsivity in suicidal patients with bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 18 janv 2010;469(1):75-80.
124. Soloff PH, Price JC, Meltzer CC, Fabio A, Frank GK, Kaye WH. 5HT2A receptor binding is increased in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 15 sept 2007;62(6):580-7.
125. Ehrlich S, Noam GG, Lyoo IK, Kwon BJ, Clark MA, Renshaw PF. White matter hyperintensities and their associations with suicidality in psychiatrically hospitalized children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juin 2004;43(6):770-6.
126. Ehrlich S, Breeze JL, Hesdorffer DC, Noam GG, Hong X, Alban RL, et al. White matter hyperintensities and their association with suicidality in depressed young adults. *J Affect Disord*. juin 2005;86(2-3):281-7.
127. Grangeon MC, Seixas C, Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Pompili M, Steffens DC, et al. White matter hyperintensities and their association with suicidality in major affective disorders: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *CNS Spectr*. juin 2010;15(6):375-81.
128. Ahearn EP, Jamison KR, Steffens DC, Cassidy F, Provenzale JM, Lehman A, et al. MRI correlates of suicide attempt history in unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 15 août 2001;50(4):266-70.
129. Lopez OL, Becker JT, Reynolds CF, Jungreis CA, Weinman S, DeKosky ST. Psychiatric correlates of MR deep white matter lesions in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(2):246-50.
130. Sachs-Ericsson N, Hames JL, Joiner TE, Corsentino E, Rushing NC, Palmer E, et al. Differences between suicide attempters and nonattempters in depressed older patients: depression severity, white-matter lesions, and cognitive functioning. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. janv 2014;22(1):75-85.
131. Jia Z, Huang X, Wu Q, Zhang T, Lui S, Zhang J, et al. High-field magnetic resonance imaging of suicidality in patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. nov 2010;167(11):1381-90.
132. Mahon K, Burdick KE, Wu J, Ardekani BA, Szeszko PR. Relationship between suicidality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord*. févr 2012;14(1):80-9.
133. Olvet DM, Peruzzo D, Thapa-Chhetry B, Sublette ME, Sullivan GM, Oquendo MA, et al. A diffusion tensor imaging study of suicide attempters. *J Psychiatr Res*. avr 2014;51:60-7.

134. Jia Z, Wang Y, Huang X, Kuang W, Wu Q, Lui S, et al. Impaired frontothalamic circuitry in suicidal patients with depression revealed by diffusion tensor imaging at 3.0 T. *J Psychiatry Neurosci JPN*. mai 2014;39(3):170-7.
135. Lopez-Larson M, King JB, McGlade E, Bueler E, Stoeckel A, Epstein DJ, et al. Enlarged thalamic volumes and increased fractional anisotropy in the thalamic radiations in veterans with suicide behaviors. *Front Psychiatry*. 2013;4:83.
136. Jollant F, Lawrence NS, Olie E, O'Daly O, Malafosse A, Courtet P, et al. Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. *NeuroImage*. 1 juill 2010;51(3):1275-81.
137. Pan LA, Batezati-Alves SC, Almeida JRC, Segreti A, Akkal D, Hassel S, et al. Dissociable patterns of neural activity during response inhibition in depressed adolescents with and without suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juin 2011;50(6):602-611.e3.
138. Zhang H, Wei X, Tao H, Mwansisya TE, Pu W, He Z, et al. Opposite Effective Connectivity in the Posterior Cingulate and Medial Prefrontal Cortex between First-Episode Schizophrenic Patients with Suicide Risk and Healthy Controls. *PLOS ONE*. 21 mai 2013;8(5):e63477.
139. Veit R, Lotze M, Sewing S, Missenhardt H, Gaber T, Birbaumer N. Aberrant social and cerebral responding in a competitive reaction time paradigm in criminal psychopaths. *NeuroImage*. 15 févr 2010;49(4):3365-72.
140. Oquendo MA, Hastings RS, Huang Y-Y, Simpson N, Ogden RT, Hu X-Z, et al. Brain serotonin transporter binding in depressed patients with bipolar disorder using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*. févr 2007;64(2):201-8.
141. Audenaert K, Van Laere K, Dumont F, Slegers G, Mertens J, van Heeringen C, et al. Decreased frontal serotonin 5-HT 2a receptor binding index in deliberate self-harm patients. *Eur J Nucl Med*. févr 2001;28(2):175-82.
142. Reisch T, Seifritz E, Esposito F, Wiest R, Valach L, Michel K. An fMRI study on mental pain and suicidal behavior. *J Affect Disord*. oct 2010;126(1-2):321-5.
143. Jollant F, Lawrence NS, Giampietro V, Brammer MJ, Fullana MA, Drapier D, et al. Orbitofrontal cortex response to angry faces in men with histories of suicide attempts. *Am J Psychiatry*. juin 2008;165(6):740-8.
144. Pan L, Segreti A, Almeida J, Jollant F, Lawrence N, Brent D, et al. Preserved hippocampal function during learning in the context of risk in adolescent suicide attempt. *Psychiatry Res*. 28 févr 2013;211(2):112-8.
145. Foster T. Adverse life events proximal to adult suicide: a synthesis of findings from psychological autopsy studies. *Arch Suicide Res Off J Int Acad Suicide Res*. 2011;15(1):1-15.

146. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. *Science*. 10 oct 2003;302(5643):290-2.
147. Olié E, Jollant F, Deverdun J, de Champfleury NM, Cyprien F, Le Bars E, et al. The experience of social exclusion in women with a history of suicidal acts: a neuroimaging study. *Sci Rep [Internet]*. 7 mars 2017 [cité 27 août 2018];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5428048/>
148. Lutz P-E, Mechawar N, Turecki G. Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Mol Psychiatry*. oct 2017;22(10):1395-412.
149. Jansen JFA, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME. 1H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites. *Radiology*. août 2006;240(2):318-32.
150. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AMA. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol*. févr 2007;81(2):89-131.
151. Meyerhoff DJ, MacKay S, Bachman L, Poole N, Dillon WP, Weiner MW, et al. Reduced brain N-acetylaspartate suggests neuronal loss in cognitively impaired human immunodeficiency virus-seropositive individuals: in vivo 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology*. mars 1993;43(3 Pt 1):509-15.
152. Janáky R, Shaw CA, Oja SS, Saransaari P. Taurine release in developing mouse hippocampus is modulated by glutathione and glutathione derivatives. *Amino Acids*. janv 2008;34(1):75-80.
153. Janáky R, Dohovics R, Saransaari P, Oja SS. Modulation of [3H]dopamine release by glutathione in mouse striatal slices. *Neurochem Res*. août 2007;32(8):1357-64.
154. Boulanger Y, Labelle M, Khiat A. Role of phospholipase A(2) on the variations of the choline signal intensity observed by 1H magnetic resonance spectroscopy in brain diseases. *Brain Res Brain Res Rev*. sept 2000;33(2-3):380-9.
155. Wang Y, Jia Y, Chen X, Ling X, Liu S, Xu G, et al. Hippocampal N-acetylaspartate and morning cortisol levels in drug-naive, first-episode patients with major depressive disorder: effects of treatment. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. nov 2012;26(11):1463-70.
156. Wise T, Taylor MJ, Herane-Vives A, Gammazza AM, Cappello F, Lythgoe DJ, et al. Glutamatergic hypofunction in medication-free major depression: Secondary effects of affective diagnosis and relationship to peripheral glutaminase. *J Affect Disord*. 2018;234:214-9.
157. Rosa CE, Soares JC, Figueiredo FP, Cavalli RC, Barbieri MA, Schaufelberger MS, et al. Glutamatergic and neural dysfunction in postpartum depression using magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*. 30 juill 2017;265:18-25.
158. Yoo C-H, Lim S-I, Song K-H, Woo D-C, Choe B-Y. Investigating the metabolic alterations in a depressive-like rat model of chronic forced swim stress: An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study at 7T. *Neurochem Int*. juin 2018;116:22-9.

159. Henigsberg N, Šarac H, Radoš M, Radoš M, Ozretić D, Foro T, et al. Lower Choline-Containing Metabolites/Creatine (Cr) Rise and Failure to Sustain NAA/Cr Levels in the Dorsolateral Prefrontal Cortex Are Associated with Depressive Episode Recurrence under Maintenance Therapy: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Retrospective Cohort Study. *Front Psychiatry*. 2017;8:277.
160. Li J, Kuang W-H, Zou K, Deng W, Li T, Gong Q-Y, et al. [A proton magnetic spectroscopy research on hippocampus metabolisms in people with suicide-attempted depressions]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. janv 2009;40(1):59-62.
161. Rocha MV, Nery-Fernandes F, Guimarães JL, Quarantini L de C, de Oliveira IR, Ladeia-Rocha GG, et al. Normal Metabolic Levels in Prefrontal Cortex in Euthymic Bipolar I Patients with and without Suicide Attempts. *Neural Plast*. 2015;2015:165180.
162. Sheth C, Prescott A, Bueler E, DiMuzio J, Legarreta M, Renshaw PF, et al. Alterations in anterior cingulate cortex myoinositol and aggression in veterans with suicidal behavior: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 24 avr 2018;276:24-32.
163. Jollant F, Near J, Turecki G, Richard-Devantoy S. Spectroscopy markers of suicidal risk and mental pain in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 27 oct 2016;
164. Shimon H, Agam G, Belmaker RH, Hyde TM, Kleinman JE. Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. août 1997;154(8):1148-50.
165. Prescott A, Sheth C, Legarreta M, Renshaw PF, McGlade E, Yurgelun-Todd D. Altered Cortical GABA in Female Veterans with Suicidal Behavior: Sex Differences and Clinical Correlates. *Chronic Stress Thousand Oaks Calif*. déc 2018;2.
166. Soeiro-de-Souza MG, Otaduy MCG, Machado-Vieira R, Moreno RA, Nery FG, Leite C, et al. Anterior Cingulate Cortex Glutamatergic Metabolites and Mood Stabilizers in Euthymic Bipolar I Disorder Patients: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 31 mars 2018;
167. Evans JW, Lally N, An L, Li N, Nugent AC, Banerjee D, et al. 7T 1H-MRS in major depressive disorder: a Ketamine Treatment Study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 5 avr 2018;
168. Brennan BP, Admon R, Perriello C, LaFlamme EM, Athey AJ, Pizzagalli DA, et al. Acute change in anterior cingulate cortex GABA, but not glutamine/glutamate, mediates antidepressant response to citalopram. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 30 nov 2017;269:9-16.
169. Stagg CJ, Bestmann S, Constantinescu AO, Moreno LM, Allman C, Meikle R, et al. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol*. 1 déc 2011;589(Pt 23):5845-55.
170. Tremblay S, Beaulé V, Proulx S, de Beaumont L, Marjanska M, Doyon J, et al. Relationship between transcranial magnetic stimulation measures of intracortical inhibition and

- spectroscopy measures of GABA and glutamate+glutamine. *J Neurophysiol.* mars 2013;109(5):1343-9.
171. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* nov 1995;51(6):768-74.
 172. Velarde-Mayol C, Fragua-Gil S, García-de-Cecilia JM. [Validation of the UCLA loneliness scale in an elderly population that live alone]. *Semergen.* avr 2016;42(3):177-83.
 173. De Grâce. L'échelle de solitude de l'Université Laval (ÉSUL): Validation canadienne-française du UCLA Loneliness Scale. *Revue Canadienne des Sciences du Comportement* , 25(1), 12-27.
 174. Shankar A, Hamer M, McMunn A, Steptoe A. Social isolation and loneliness: relationships with cognitive function during 4 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychosom Med.* févr 2013;75(2):161-70.
 175. Hazan, C., & Shaver, P. R. (1987). Romantic love conceptualized as an attachment process. *Journal of Personality and Social Psychology* , 52 , 511-524.
 176. Downey G, Feldman SI. Implications of rejection sensitivity for intimate relationships. *J Pers Soc Psychol.* juin 1996;70(6):1327-43.
 177. Cockrell JR, Folstein MF. Mini-Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(4):689-92.
 178. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord.* 5 sept 2013;150(2):384-8.
 179. Green KL, Brown GK, Jager-Hyman S, Cha J, Steer RA, Beck AT. The Predictive Validity of the Beck Depression Inventory Suicide Item. *J Clin Psychiatry.* déc 2015;76(12):1683-6.
 180. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* déc 2011;168(12):1266-77.
 181. Beck AT, Brown GK, Steer RA. Psychometric characteristics of the Scale for Suicide Ideation with psychiatric outpatients. *Behav Res Ther.* nov 1997;35(11):1039-46.
 182. Wilson M, Reynolds G, Kauppinen RA, Arvanitis TN, Peet AC. A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy data. *Magn Reson Med.* janv 2011;65(1):1-12.
 183. Gussew A, Erdtel M, Hiepe P, Rzanny R, Reichenbach JR. Absolute quantitation of brain metabolites with respect to heterogeneous tissue compositions in (1)H-MR spectroscopic volumes. *Magma N Y N.* oct 2012;25(5):321-33.
 184. Haute Autorité de Santé - La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_271964/fr/la-crise-suicidaire-reconnaitre-et-prendre-en-charge

185. Chang J-C, Yen AM-F, Lee C-S, Chen SL-S, Chiu SY-H, Fann JC-Y, et al. Metabolic syndrome and the risk of suicide: a community-based integrated screening samples cohort study. *Psychosom Med.* déc 2013;75(9):807-14.
186. Sudol K, Mann JJ. Biomarkers of Suicide Attempt Behavior: Towards a Biological Model of Risk. *Curr Psychiatry Rep.* juin 2017;19(6):31.
187. Ducasse D, Holden RR, Boyer L, Artéro S, Calati R, Guillaume S, et al. Psychological Pain in Suicidality: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* juin 2018;79(3).
188. Courtet P, Jausse I, Genty C, Dupuy AM, Guillaume S, Ducasse D, et al. Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* oct 2015;25(10):1824-31.
189. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry.* 1 déc 2007;62(11):1310-6.
190. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu Y-T, Appel M, Rothman DL, et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry.* juill 2004;61(7):705-13.
191. Schreiner MW, Klimes-Dougan B, Cullen KR. Neural Correlates of Suicidality in Adolescents with Major Depression: Resting-State Functional Connectivity of the Precuneus and Posterior Cingulate Cortex. *Suicide Life Threat Behav.* 13 mai 2018;
192. Zhang X, Tang Y, Maletic-Savatic M, Sheng J, Zhang X, Zhu Y, et al. Altered neuronal spontaneous activity correlates with glutamate concentration in medial prefrontal cortex of major depressed females: An fMRI-MRS study. *J Affect Disord.* 01 2016;201:153-61.
193. Liu C-H, Ma X, Yuan Z, Song L-P, Jing B, Lu H-Y, et al. Decreased Resting-State Activity in the Precuneus Is Associated With Depressive Episodes in Recurrent Depression. *J Clin Psychiatry.* avr 2017;78(4):e372-82.
194. Jollant F, Near J, Turecki G, Richard-Devantoy S. Spectroscopy markers of suicidal risk and mental pain in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 6 févr 2017;73:64-71.
195. Epperson CN, Haga K, Mason GF, Sellers E, Gueorguieva R, Zhang W, et al. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry.* sept 2002;59(9):851-8.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME :

Contexte : Près de 800 000 personnes décèdent par suicide dans le monde tous les ans. Des éléments de preuve associent la dysrégulation du système sérotoninergique et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) à la vulnérabilité aux conduites suicidaires, en particulier chez les patients souffrant de dépression. Nous faisons l'hypothèse que l'augmentation des biomarqueurs périphériques de l'inflammation serait corrélée à une perturbation des métabolites cérébraux tels que le glutamate (Glu) et le N-acetyl aspartate (TNAA) en particulier chez les patients suicidants dans des régions cérébrales impliquées dans la vulnérabilité suicidaire comme le gyrus cingulaire antérieur et postérieur (CCA et CCP), le cortex orbito-frontale (COF) et le cortex pariétal précuneus (CPP).

Méthode : La spectroscopie par résonance magnétique 3T est utilisée dans cette étude pour comparer les taux de 6 métabolites cérébraux : Glutamate, glutamine, N Acetyl aspartate, Myo-inositol, choline et créatine chez 69 participants dont 23 présentant un épisode dépressif caractérisé unipolaire avec histoire de tentative de suicide (PS), 23 présentant un épisode dépressif caractérisé unipolaire sans histoire de tentative de suicide (TA) et 23 témoins sains (TS). Nous rechercherons des associations entre les taux de 6 métabolites cérébraux, 15 marqueurs sanguins de l'inflammation et 8 variables cliniques impliquées dans la vulnérabilité suicidaire.

Résultats : Nous rapportons une augmentation de la CRP périphérique chez les patients suicidants versus TA et TS qui est corrélée avec une diminution du taux de Glutamate ($R = -0,30$ $p < 0,01$) dans le CPP. Dans le CCA on retrouve des taux de TNAA plus bas chez les témoins affectifs que chez les patients sains et une tendance à la diminution chez les patients suicidants comparés aux témoins sains. On retrouve une élévation du taux de Myo-inositol dans le CCP chez les témoins affectifs comparés aux témoins sains et une tendance à l'augmentation chez les patients suicidants comparés aux témoins sains. Dans le CCA les taux de Glutamate étaient associés positivement aux marqueurs de l'inflammation CD40L, l'IL1b, IL2, IL4, IL6, IL10, IL1a et TNFa avec des coefficients de corrélation $R > 40\%$ $p < 10^{-3}$. On retrouve enfin une corrélation négative entre le Glutamate et le niveau de sévérité de dépression évalué par l'hétéro questionnaire HAMD.

Conclusion : Cette étude préliminaire suggère l'existence d'un lien entre l'inflammation et la voie glutamatergique dans la vulnérabilité aux conduites suicidaires. Elle supporte aussi l'approche dimensionnelle des conduites suicidaires.

Mots-clés : magnetic resonance spectroscopy, inflammation, suicide attempt, neuroimaging, unipolar depression, biomarkers, metabolic levels, glutamate, N acetyl aspartate.