



HAL
open science

Les marqueurs objectifs de sommeil comme facteurs de risque suicidaire : revue systématique et méta-analyse

Alix Romier

► To cite this version:

Alix Romier. Les marqueurs objectifs de sommeil comme facteurs de risque suicidaire : revue systématique et méta-analyse. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03860444

HAL Id: dumas-03860444

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03860444v1>

Submitted on 18 Nov 2022

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 - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2022

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 16/09/2022

Par

Alix ROMIER

**Les marqueurs objectifs de sommeil comme facteurs de risque
suicidaire : revue systématique et méta-analyse**

Dirigée par M. le Professeur Pierre A. GEOFFROY

JURY

M. le Professeur Michel LEJOYEUX

Président

M. le Professeur Pierre A. GEOFFROY

Directeur

Mme la Professeure Marie-Pia d'ORTHO

Membre du jury

Mme la Docteure Julia MARUANI

Membre du jury

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2022

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 16/09/2022

Par

Alix ROMIER

**Les marqueurs objectifs de sommeil comme facteurs de risque
suicidaire : revue systématique et méta-analyse**

Dirigée par M. le Professeur Pierre A. GEOFFROY

JURY

M. le Professeur Michel LEJOYEUX

Président

M. le Professeur Pierre A. GEOFFROY

Directeur

Mme la Professeure Marie-Pia d'ORTHO

Membre du jury

Mme la Docteure Julia MARUANI

Membre du jury

Remerciements

Aux membres du jury :

À M. le Professeur Pierre A. Geoffroy,

Tu m'as fait l'honneur d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci de ton implication, de tes enseignements, et de ta disponibilité ayant permis l'aboutissement de ce travail. Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance et ton soutien durant mon internat depuis notre première rencontre, il y a maintenant trois ans. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la médecine du sommeil et la recherche, et de m'avoir toujours accompagnée et encouragée dans ce parcours, que je suis heureuse de pouvoir poursuivre à tes côtés. Sois assuré de ma reconnaissance, de mon amitié et de mon profond respect.

À M. le Professeur Michel Lejoyeux,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser deux stages dans votre service, et de votre confiance concernant ma prise de poste future. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mes remerciements respectueux.

À Mme la Professeure Marie-Pia d'Ortho,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse. Ce fut un plaisir de découvrir la médecine du sommeil dans votre service, votre pertinence et de vos enseignements m'ont été très précieux et m'ont donné envie de continuer dans cette voie. Je tiens à vous témoigner de mon respect et de ma sincère gratitude.

À Mme la Docteure Julia Maruani,

Je te remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail et de siéger à ce jury de thèse. Merci de tes encouragements, de ta bienveillance, et de tes précieux conseils. Je suis heureuse d'avoir pu bénéficier de tes enseignements lors de mon stage dans l'unité Chronos, et j'ai hâte de continuer à travailler avec toi. Je te témoigne ici mon amitié et ma sincère reconnaissance.

*A la mémoire de Madeleine Brès,
Première femme française à soutenir sa thèse de doctorat en médecine en 1875.*

*A la mémoire de mon père, Xavier Romier,
Tu es pour moi un modèle et une source de motivation inépuisable. J'ai de la chance d'avoir
pu grandir et m'épanouir dans mes premières années de médecine à tes côtés.*

Résumé et indexation en français

Les marqueurs objectifs de sommeil comme facteurs de risque suicidaire : revue systématique et méta-analyse

Résumé :

Introduction : Il existe des relations étroites entre les troubles du cycle veille-sommeil et les comportements suicidaires, en particulier l'insomnie et les cauchemars. Néanmoins, peu d'études ont utilisé des mesures objectives du sommeil pour étudier la relation entre les altérations du sommeil et les idées et comportements suicidaires. De tels marqueurs présenteraient un grand intérêt en pratique clinique afin de mieux dépister et prévenir le suicide.

Méthodes : Nous avons réalisé une revue systématique et une méta-analyse des études scientifiques examinant le lien entre les marqueurs du sommeil et les comportements suicidaires en utilisant les bases de données PubMed, Cochrane Library et Web of Science. Les données d'actigraphie, de polysomnographie et d'électroencéphalographie nocturne étaient prises en compte.

Résultats : L'analyse qualitative a retenu 15 études originales, incluant 1179 participants dont 939 avec un diagnostic de trouble psychiatrique (épisode dépressif caractérisé N = 533, trouble bipolaire N = 271, et schizophrénie N = 135), et 11 études ont été incluses dans la méta-analyse. Les comportements suicidaires actuels étaient associés à une diminution du temps total de sommeil (TTS) (différence moyenne standardisée, DMS = -0,35, [intervalle de confiance à 95%, IC : -0,66 à -0,04], $p = 0,026$, $I^2 = 39,8\%$). L'évaluation des modérateurs potentiels de cette association montre que l'âge, le sexe et les scores de dépression n'ont pas d'effet. Aucune différence significative n'a été observée concernant la latence d'endormissement, l'efficacité du sommeil, la latence du sommeil paradoxal ou le pourcentage de sommeil paradoxal.

Conclusion : Parmi les marqueurs objectifs de sommeil étudiés la diminution de la durée totale du sommeil apparaît comme le seul facteur prédictif significatif de suicide et peut être facilement utilisé en pratique clinique pour évaluer le risque suicidaire. Toute altération de la

durée du sommeil habituelle devrait inviter les professionnels de santé à en rechercher la cause, et à proposer des interventions ciblées sur le sommeil pour prévenir le suicide.

Spécialités :

Psychiatrie, Médecine du sommeil

Mots clés français :

fMeSH : troubles de la veille et du sommeil, Insomnie, Polysomnographie, Actigraphie, Comportement auto-agressif , Suicide, Tentative de suicide, Idéation suicidaire

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire, Méta-analyse

Résumé et indexation en anglais

Objective sleep markers as suicide risk factors in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis

Summary:

Background: Close relationships have been reported between sleep alterations and suicidal behaviors, especially insomnia and nightmares. Nevertheless, few studies used objective measures of sleep to investigate the relationship between sleep alterations and suicidal ideation and behaviors. Such objective markers would be very interesting in clinical practice to better screen and prevent suicide.

Methods: We conducted a systematic review and meta-analysis of published studies examining the relationship between sleep markers and suicidal behaviors using PubMed, Cochrane Library, and Web of Science databases. Actigraphy, polysomnography, and nocturnal electroencephalography markers were considered.

Results: The qualitative analysis retained 15 original studies, including 1179 participants and 939 with a psychiatric disorder (major depressive disorder N = 533, bipolar disorder N = 271, and schizophrenia N = 135), and 11 were included for the meta-analysis. Current suicidal behaviors were associated with a decreased total sleep time (TST) (standardized mean difference, SMD = -0.35, [95% confidence interval, CI: -0.66 to -0.04], $p = 0.026$, $I^2 = 39.8\%$). The evaluation of possible moderators of this association shows that age, gender, and depression scores had no effects on the random effect model. No significant differences were observed regarding sleep onset latency, sleep efficiency, REM latency, or percentage of REM sleep.

Conclusion: Among candidate objective markers for suicidal behaviors, decreased total sleep time appears as the only significant predictor that could be easily used to assess suicide risk. Alterations of regular sleep duration should invite healthcare professionals to screen the cause and propose sleep interventions to prevent suicide.

Medical specialties:

Psychiatry, Sleep medicine

English keywords:

MeSH: Sleep Wake Disorders, Insomnia, Polysomnography, Actigraphy, Self-Injurious Behavior, Suicide, Suicide Attempt, Suicidal Ideation

Publication type:

MeSH: Academic Dissertation, Meta-analysis

Liste des abréviations

- 5HT: 5-hydroxytryptamine (Sérotonine)
- AASM: American Academy of Sleep Medicine
- AMP : amplitude du rythme
- CS : comportements suicidaires
- DRN : raphé dorsal
- DSM: diagnostic and statistical manual of mental disorders
- ECG : électrocardiogramme
- EDC : épisode dépressif caractérisé
- EEG : électroencéphalogramme
- EMG : électromyogramme
- EOG : électro-oculogramme
- FR : formation réticulée
- GABA: Acide gamma amino butyrique
- IS: idées suicidaires
- L5: least five
- LC : locus coeruleus
- LDTg : noyaux tegmental latérodorsal
- LH : hypothalamus latéral
- M10: most ten
- NSC : noyaux supra-chiasmatiques
- PPTg : noyau tegmental pédonculopontin
- REM sleep: rapid eye movement sleep
- SE: sleep efficiency
- SIJ : stabilité inter-journalière
- SOL: sleep onset latency
- SWS: slow wave sleep
- TMN : noyau tubéromamillaire
- TS : tentative de suicide

- TST: total sleep time
- TTS : temps total de sommeil
- VIJ : variabilité intra-journalière
- VLPO : noyau ventrolatéral préoptique
- vPAG : substance grise périaqueducule ventrale
- WASO: wake after sleep onset

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
RESUME ET INDEXATION EN FRANÇAIS.....	5
RESUME ET INDEXATION EN ANGLAIS	7
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
TABLE DES MATIERES.....	11
INTRODUCTION.....	14
1 : SOMMEIL ET RYTHMES CIRCADIENS.....	16
1.1 PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL NORMAL	16
1.1.1 <i>Architecture du sommeil.....</i>	<i>16</i>
1.1.2 <i>Bases neurobiologiques de la transition veille-sommeil.....</i>	<i>18</i>
1.2 RYTHMES CIRCADIENS.....	19
1.3 REGULATION DES RYTHMES VEILLE-SOMMEIL	20
1.4 MESURES OBJECTIVES DU SOMMEIL	21
1.4.1 <i>La polysomnographie</i>	<i>21</i>
1.4.2 <i>L'actimétrie.....</i>	<i>23</i>
2 : LES CONDUITES SUICIDAIRES	26
2.1 DEFINITIONS	26
2.2 ÉPIDEMIOLOGIE	27
2.3 DEPISTAGE ET PREVENTION DU SUICIDE	28
2.3.1 <i>Facteurs de risque connus et outils de dépistage</i>	<i>28</i>
2.3.2 <i>Stratégies de prévention</i>	<i>29</i>
2.4 SOMMEIL ET CONDUITES SUICIDAIRES.....	32
2.4.1 <i>Troubles du sommeil associés aux conduites suicidaires.....</i>	<i>32</i>
2.4.2 <i>Troubles des rythmes circadiens associés aux conduites suicidaires.....</i>	<i>34</i>
3 : OBJECTIFS.....	36
4 : ARTICLE ORIGINAL	37
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	84
BIBLIOGRAPHIE	85

TABLE DES FIGURES	90
TABLE DES TABLEAUX	91
VALORISATION SCIENTIFIQUE	92
ANNEXES.....	93
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	93

“The best bridge between despair and hope is a good night’s sleep.”

— Matthew Walker, Why We Sleep: Unlocking the Power of Sleep and Dreams

Introduction

Plus de 700 000 personnes décèdent par suicide chaque année dans le monde, soit une personne toutes les quarante secondes (1). Il s'agit d'un « état d'urgence mondial » selon l'OMS, qui considère le suicide et les comportements suicidaires comme une priorité de santé publique. En France, le suicide représente 9000 décès chaque année (2). Le terme de conduites suicidaires (CS) regroupe plusieurs phénomènes : le décès par suicide, la tentative de suicide (TS), les comportements auto-agressifs, et les idées suicidaires. À ce jour, de nombreux facteurs de risque de suicide ont été décrits, notamment l'âge, le sexe, les troubles psychiatriques, les antécédents de TS, les idées suicidaires et les troubles du sommeil (3–5). Les enjeux majeurs de la prévention du suicide sont de pouvoir identifier les populations à haut risque et intervenir le plus précocement possible en proposant des mesures de prévention et de traitement.

De multiples études rapportent des liens étroits entre troubles du sommeil et CS. Les patients suicidaires, comparés aux patients non suicidaires, souffrent plus fréquemment d'insomnie (le marqueur le plus robuste et répliqué), de cauchemars, et expriment une qualité de sommeil subjective altérée (6–8). Plusieurs méta-analyses indiquent que les troubles du sommeil sont associés aux CS indépendamment des symptômes de dépression dans les populations adultes (9,10) et chez les adolescents (11). Selon deux méta-analyses conduites sur des études longitudinales (12,13), les troubles du sommeil et en particulier l'insomnie et les cauchemars augmentent de façon significative le risque de CS. Une étude prospective a confirmé que les troubles du sommeil prédisent l'occurrence de TS dans les trois ans, et ce indépendamment des autres facteurs de risque, y compris les troubles psychiatriques (14). Ces résultats suggèrent que les troubles du sommeil constituent un facteur de risque modifiable des CS. Pourtant, l'évaluation du sommeil ne fait pas partie des principaux outils de dépistage du risque suicidaire à l'heure actuelle.

La plupart de ces études ont utilisé des méthodes subjectives pour évaluer les troubles du sommeil (entretiens, autoquestionnaires), et peu ont utilisé des marqueurs objectifs de sommeil pour étudier les liens entre troubles du sommeil et CS.

Une récente revue qualitative de Kang et al. portant sur ces marqueurs objectifs a identifié 23 études et a rapporté qu'une plus grande latence d'endormissement et une plus faible

efficacité du sommeil semblent liées aux CS (23). Dans ce contexte d'absence d'analyse quantitative portant sur les marqueurs objectifs de sommeil associés aux CS, nous avons conduit ce travail de recherche afin de pouvoir proposer des nouveaux outils cliniques de dépistage et de prévention du suicide.

1 : Sommeil et rythmes circadiens

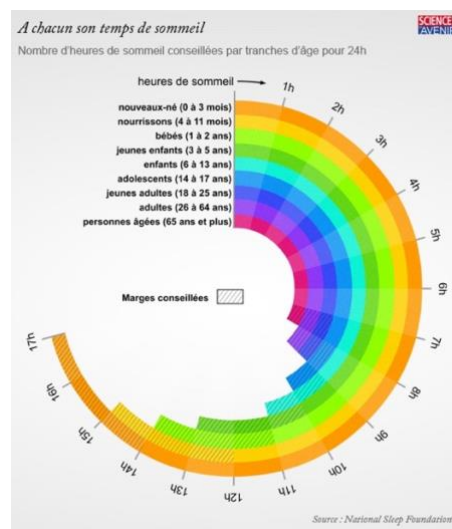
Le sommeil se définit comme une baisse de l'état de conscience temporaire située entre deux périodes d'éveil. Il s'agit d'un état physiologique, commun à toutes les espèces animales. Loin d'être un état hors du réel pendant lequel l'organisme serait « inactif », de nombreuses hypothèses concernant ses fonctions ont été évoquées : restauration de l'énergie, mémoire, apprentissage, gestion des émotions, métabolisme, etc. La qualité et la quantité de sommeil ont un impact majeur sur les fonctions de l'organisme et sur la santé en général. Si les fonctions du sommeil restent encore à confirmer, sa physiologie et ses mécanismes de régulation sont de mieux en mieux compris grâce aux neurosciences.

1.1 Physiologie du sommeil normal

1.1.1 Architecture du sommeil

Le sommeil est organisé en cycles, d'une durée moyenne de 90 minutes. La durée de sommeil d'un adulte est en moyenne de 7h30 (15), une nuit de sommeil comporte donc 4 à 6 cycles. La durée de sommeil varie selon les individus en partie en fonction de facteurs génétiques (16), et en fonction de l'âge (15), selon le modèle illustré par la figure 1.

Figure 1 : Temps de sommeil moyen et temps de sommeil conseillé par tranche d'âge



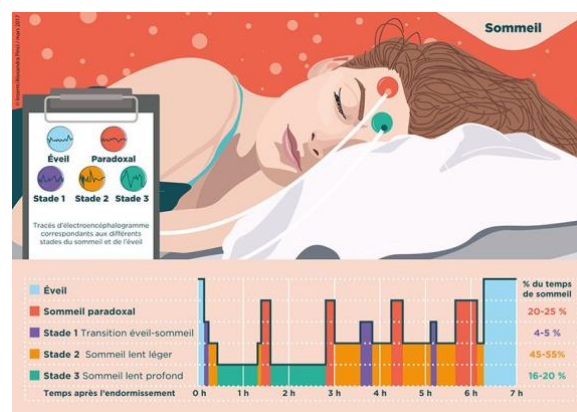
Source : National Sleep Foundation, 2015

On distingue 4 stades de sommeil :

- Le sommeil lent léger qui correspond au stade N1 et au stade N2. Le stade N1 est une période de transition entre la veille et le sommeil, de durée courte. Pendant le stade N2 le tonus musculaire diminue, mais le dormeur reste encore sensible aux stimuli extérieurs. L'activité électrique cérébrale est composée d'onde thêta (4 à 7 Hz), de complexes K, et de spindles ou fuseaux (12 à 16 Hz).
- Le sommeil lent profond ou stade N3, qui se caractérise par un faible tonus musculaire, des mouvements respiratoires amples et réguliers, et une activité cérébrale lente composée d'ondes delta (< 4 Hz). A ce stade le dormeur n'a quasiment plus aucune interaction avec son environnement. On appelle également le stade N3 le sommeil à ondes lentes, ou *slow wave sleep* (SWS).
- Le sommeil paradoxal, découvert en France en 1959 par Michel Jouvet qui le définit comme un « troisième stade », entre l'éveil et le sommeil. Ce stade se distingue par une activation corticale avec une activité cérébrale rapide, proche de l'activité d'éveil avec des rythmes alpha (8 à 13 Hz) et beta (>14 Hz), qui contraste avec une atonie musculaire totale. On observe des mouvements oculaires latéraux rapides, ce qui lui vaut le nom de *rapid eye movement sleep* ou REM sleep. Il représente 20 à 25% du temps total de sommeil (15).

Ces différents stades sont présents dans chaque cycle de sommeil mais leur proportion varie au cours de la nuit : les premiers cycles sont plus riches en sommeil lent profond puis cette quantité diminue, tandis ce que la quantité de sommeil paradoxal augmente. On représente cette architecture du sommeil sous forme d'un hypnogramme, représenté dans la figure 2.

Figure 2 : Infographie illustrant un hypnogramme



Source : Inserm/© Pinci, Alexandra

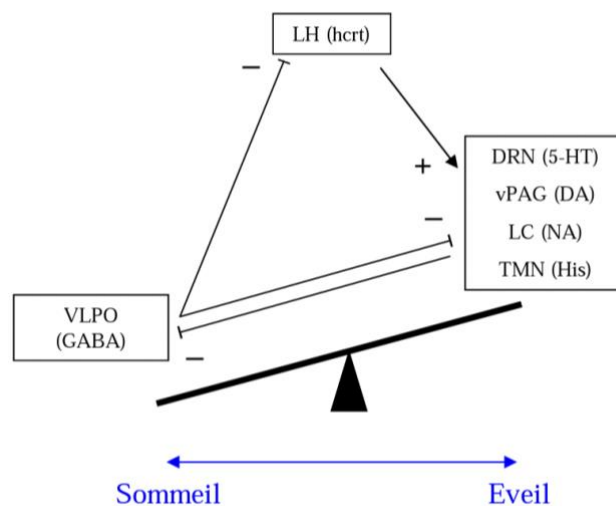
1.1.2 Bases neurobiologiques de la transition veille-sommeil

La transition entre l'état de veille et celui de sommeil est régulée par un modèle d'interaction réciproque inhibitrice ou « flip flop switch » (17), illustré dans la figure 3.

Pendant le sommeil les noyaux ventrolatéraux préoptiques (VLPO) GABAergiques de l'hypothalamus antérieur sont actifs et inhibent les neurones de l'éveil. Parmi les noyaux de l'éveil, on peut citer : les neurones histaminergiques de l'hypothalamus postérieur (noyau tubéro mamillaire ou TMN), le locus coeruleus noradrénergique (LC), les noyaux sérotoninergiques du raphé (DRN), le système glutamatergique de la formation réticulée (FR), le système dopaminergique de la substance grise périaqueducule ventrale (vPAG), et les noyaux cholinergiques du tegmentum pontique : noyaux tegmentaux latérodorsal (LDTg) et pédonculopontin (PPTg). Pendant la veille, ces noyaux monoaminergiques inhibent à leur tour les noyaux du VLPO.

Les neurones à hypocrétine de l'hypothalamus latéral (LH) sont actifs pendant l'éveil et renforcent le tonus monoaminergique, mais n'ont pas d'action directe sur les noyaux du VLPO. Ils agissent comme un « levier » sur cette balance, stabilisant l'éveil.

Figure 3 : Modèle du « Flip flop switch » de la transition veille – sommeil



Source : C. Saper et al, Neuron, 2010

Abréviations : DA : Dopamine ; DRN : Noyau raphé dorsal ; GABA : Acide gamma amino butyrique ; Hcrt: Hypocrétine ; His : Histamine ; LC : Locus coeruleus ; LH : Hypothalamus latéral ; NA: Noradrénaline ; TMN : Noyau tubéroral mamillaire ; vPAG: Substance grise périaqueducule ventrale ; VLPO : Aire ventrolatérale préoptique ; 5HT: 5-hydroxytryptamine (Sérotonine)

1.2 Rythmes circadiens

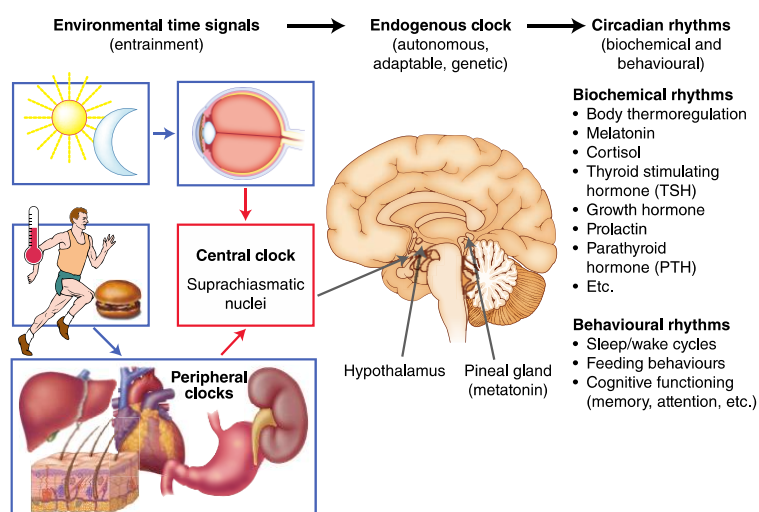
Les rythmes biologiques se définissent comme la « variation périodique ou cyclique d'une fonction spécifique d'un être vivant ». La chronobiologie qui est leur domaine d'étude distingue trois grands types de rythmes en fonction de leur périodicité :

- *Les rythmes circadiens*, d'une période environ égale à 24 heures
- *Les rythmes ultradiens*, plus rapides que les rythmes circadiens (par exemple la période entre deux phases de sommeil paradoxal, d'une durée de 90 minutes)
- *Les rythmes infradiens* d'une période supérieure à 24 heures (par exemple les rythmes séléniens de 28 jours, ou les rythmes saisonniers correspondant à la période de révolution de la terre autour du soleil).

Le sommeil ainsi que la majorité des fonctions de l'organisme humain suivent un rythme circadien : pression artérielle, température, sécrétion de certaines hormones (mélatonine, cortisol), fonctions cognitives, vigilance, etc.

Les rythmes circadiens sont contrôlés par des horloges biologiques : l'horloge centrale située à la base de l'hypothalamus, composée des noyaux supra-chiasmatiques (NSC), qui agit en « chef d'orchestre » des rythmes physiologiques, et les horloges périphériques situées sur différents organes (18) (figure 4).

Figure 4 : Régulation des rythmes circadiens



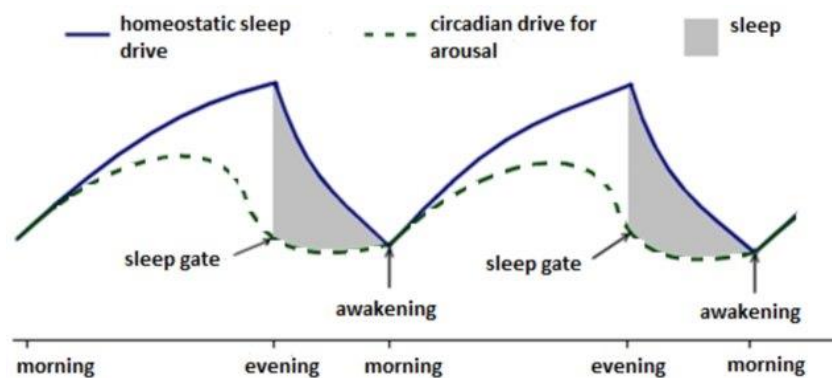
Source: The Science and Practice of Lithium Therapy, Malhi GS, Masson M, Etain B, Geoffroy PA

1.3 Régulation des rythmes veille-sommeil

L'alternance entre l'état de veille et l'état de sommeil est régie par deux grands mécanismes (19), illustrés dans la figure 5:

- La régulation circadienne, sous le contrôle des NSC, ajustée par l'alternance jour-nuit.
- Le processus homéostatique aussi appelé « pression de sommeil », qui correspond à l'accumulation d'adénosine (20). Plus le temps de veille augmente plus la pression de sommeil augmente, puis diminue au cours du sommeil.

Figure 5 : régulation des rythmes veille-sommeil par les processus homéostatique (trait plein) et circadien (trait pointillé)



Source: Borbély A, J Sleep Res, 2016

A ces deux mécanismes se rajoutent le rôle des synchroniseurs externes ou environnementaux. Ils furent décrits pour la première fois par le chercheur allemand Jürgen Aschoff en 1960 sous le terme de « *Zeitgeber* » signifiant « donneurs de temps », et se définissent comme tous les indices environnementaux permettant de moduler la période des rythmes circadiens endogènes et de les synchroniser au rythme lumière-obscurité. En effet, la période des fonctions biologiques est en général légèrement plus grande ou plus petite que 24 heures. Les horloges biologiques ont donc besoins d'être « réajustées » tous les jours. Le synchroniseur le plus puissant est la lumière, qui va agir directement sur l'horloge du NSC via la rétine (18). Le rythme lumière-obscurité régule aussi la synthèse de mélatonine (21). De nombreux autres *Zeitgebers* existent, dont certains sont propres à l'être humain : les interactions sociales et relations inter-personnelles, les horaires des repas, les horaires de travail, etc. Leur rôle est donc crucial dans la régulation des rythmes veille-sommeil.

1.4 Mesures objectives du sommeil

Plusieurs méthodes de mesure du sommeil et de ses troubles existent. On parle de mesures subjectives pour les mesures déclaratives et les outils renseignant le ressenti du sommeil évalué par le patient, par exemple les agendas de sommeil, ou encore certains questionnaires comme le questionnaire de qualité de sommeil Pittsburg sleep quality index (PSQI) (22) ou l'échelle de sévérité de l'insomnie insomnia severity index (ISI) (23). Nous détaillerons dans cette partie les méthodes de mesure objective de sommeil que sont la polysomnographie et l'actimétrie.

1.4.1 La polysomnographie

Il s'agit de la méthode dite « *gold standard* » d'étude de l'architecture du sommeil. Plusieurs enregistrements sont effectués :

- Un électroencéphalogramme (EEG) qui mesure l'activité cérébrale par des électrodes placées directement sur le cuir chevelu. Le plus fréquemment, on utilise 3 électrodes de mesure, 2 électrodes de référence (situées sur les mastoïdes droite et gauche) et une électrode de masse (au milieu du front).
- Un électro-oculogramme (EOG) qui enregistre les mouvements oculaires via deux électrodes placées au-dessus et sous la commissure externe de l'œil.
- Un électromyogramme (EMG) qui mesure l'activité et le tonus musculaire, le plus souvent au niveau du muscle mentonnier et des muscles jambiers
- Un électrocardiogramme (ECG) enregistre le rythme cardiaque
- Plusieurs capteurs permettent d'évaluer la fonction respiratoire au cours du sommeil : oxymétrie, flux respiratoire, pression nasale, mouvements thoraciques et abdominaux
- D'autres mesures peuvent également être associées : un enregistrement vidéo, une mesure de la température, etc.

La polysomnographie est le plus souvent réalisée en laboratoire ou dans un service de médecine du sommeil. L'enregistrement dure généralement de 1 à 2 nuits.

Les principaux paramètres étudiés sont :

- Les paramètres de sommeil :
 - La latence de sommeil ou *sleep latency* (SL), en minutes
 - Le temps total de sommeil ou *total sleep time* (TST), en minutes
 - La veille intra-sommeil ou *wake after sleep onset* (WASO), en minutes
 - L'efficacité de sommeil ou *sleep efficiency* (SE = TST/temps passé au lit), en %
- L'architecture du sommeil :
 - Latence, durée et pourcentage des différents stades de sommeil : N1, N2, N3, REM sleep
 - Hypnogramme, nombre de cycles, durée des cycles

Nous avons extrait des tracés de polysomnographie pour illustrer ce type d'enregistrement (figures 6 et 7).

Figure 6 : exemple de tracé de polysomnographie lors du stade de sommeil paradoxal montrant une activité cérébrale rapide avec des rythmes mixtes et des figures « en dents de scie », des mouvements oculaires en opposition de phase, et une atonie musculaire.

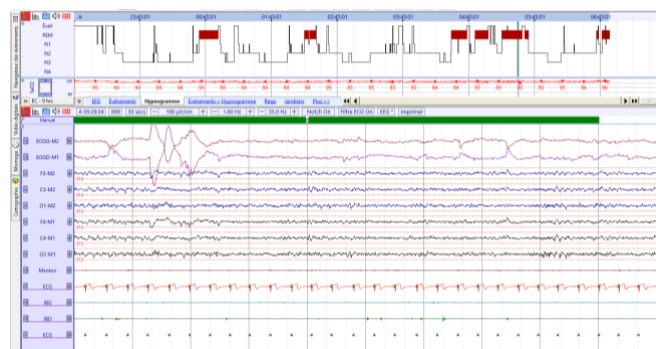
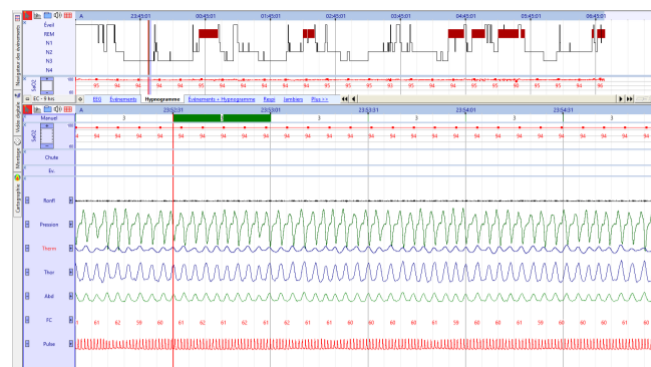


Figure 7 : exemple de tracé de polysomnographie lors du stade de sommeil lent profond (N3) montrant une fréquence cardiaque régulière, une fréquence respiratoire régulière, et des mouvements respiratoires amples et réguliers



L'électroencéphalographie nocturne peut être une alternative pour évaluer les stades de sommeil, sans enregistrer la fonction respiratoire ou l'activité musculaire des jambiers.

1.4.2 L'actimétrie

L'actimétrie est la méthode de référence pour l'étude des rythmes veille-sommeil. L'actimètre est un dispositif non invasif se présentant sous la forme d'une montre et qui permet un enregistrement des rythmes repos-activité, transposés en rythmes veille-sommeil. Ce dispositif contient un accéléromètre (composé d'un capteur piézo-électrique) permettant de convertir le mouvement en un voltage proportionnel à l'amplitude de l'accélération, qui est ensuite enregistré sur un circuit local. Selon la période choisie (la fréquence à laquelle l'accéléromètre enregistrera une mesure), la durée d'enregistrement peut aller jusqu'à 90 jours. L'actimétrie ne peut pas identifier les stades et les cycles de sommeil, mais a l'avantage de fournir des informations sur le sommeil en conditions écologiques, c'est-à-dire dans l'environnement habituel du sujet. La durée d'enregistrement prolongée permet d'enregistrer certains paramètres liés aux rythmes circadiens. Certains actimètres sont également équipés de luxmètres, permettant la mesure de la luminosité ambiante.

Les principaux paramètres étudiés sont :

- L'actogramme : Représentation visuelle des rythmes repos-activité (veille-sommeil)
- Estimation de certains paramètres de sommeil :
 - SL, en minutes
 - TST, en minutes
 - WASO, en minutes
 - SE, en %
 - Index de fragmentation
- Les variables non paramétriques des rythmes circadiens :
 - Stabilité inter-journalière (SIJ) : degré de ressemblance des périodes de repos et d'activité sur différents jours. Sa valeur se situe en théorie de 0 à 1, une valeur élevée qualifiant un rythme plus stable (par exemple, lever à la même heure tous les jours, activité de veille à la même heure).

- Variabilité intra-journalière (VIJ) : quantifie la fragmentation des périodes de repos et d'activité. Sa valeur varie théoriquement entre 0 et 2, les valeurs supérieures indiquant un rythme plus fragmenté, et est généralement inférieure à 1. Une VIJ élevée peut s'observer par exemple en cas de siestes ou d'éveils nocturnes prolongés.
 - L5 et M10 onset : début des cinq heures les moins actives et des dix heures les plus actives.
 - Amplitude du rythme (AMP) et amplitude relative : différence entre le niveau d'activité moyen pendant le M10 et le niveau d'activité moyen pendant le L5.
- L'analyse de l'activité physique

L'actimétrie a démontré un bon niveau de concordance avec la polysomnographie pour certains paramètres de sommeil (SL, SE, TST, WASO) (24,25), et a été approuvée par l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) comme outil de dépistage des troubles du sommeil et des rythmes circadiens (26).

Nous avons extrait des exemples d'actogrammes afin d'illustrer ces propos (figures 8 à 10).

Figure 8 : exemple d'actogramme montrant une hypersomnie avec temps de sommeil allongé (TTS = 11h30) dans un contexte d'EDC.

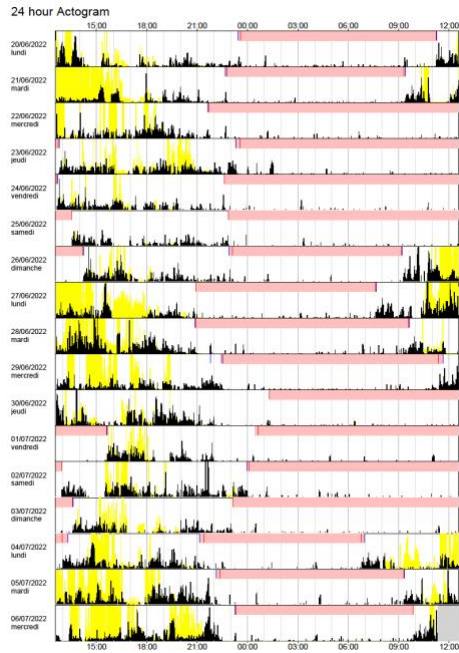


Figure 9 : exemple d'actogramme d'un syndrome de retard de phase

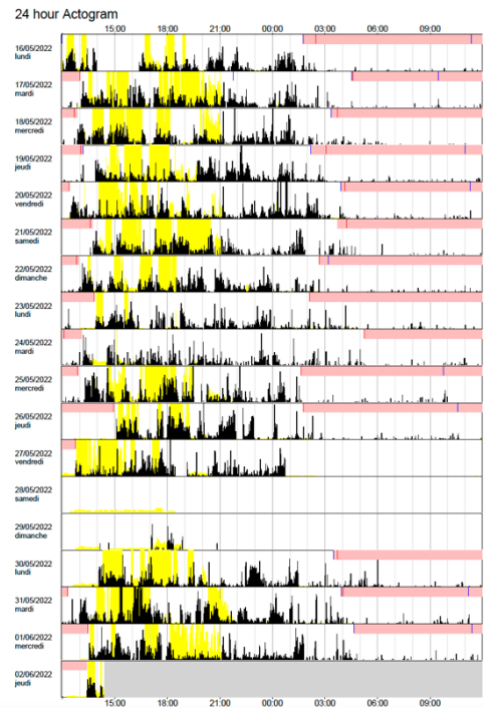


Figure 10 : exemple d'actogramme montrant un sommeil polyphasique

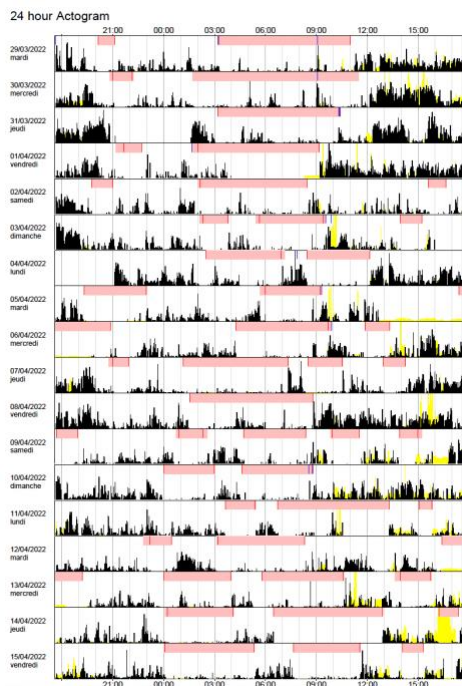
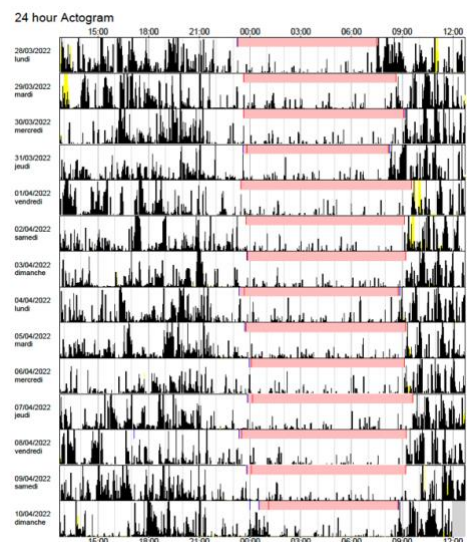


Figure 11 : exemple d'actogramme montrant une fragmentation de sommeil importante (indice de fragmentation = 35.7, N<20). Patient se plaignant de sommeil agité et d'hyponirisme (« trop de rêves »).



2 : Les conduites suicidaires

2.1 Définitions

Les comportements suicidaires regroupent le suicide, les tentatives de suicide (TS), les idées suicidaires, les comportements auto agressifs. Ces définitions sont en accord avec le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM-5) (27).

Les idées suicidaires sont des pensées concernant sa propre mort, le souhait d'être mort, ou l'idée selon laquelle mourir pourrait être une solution à la situation de détresse dans laquelle se trouve la personne. La personne peut alors avoir le désir ou non de se donner elle-même la mort. Elles peuvent être précisées selon leur fréquence, leur durée, la présence ou non d'un scénario suicidaire, l'intentionnalité suicidaire.

La crise suicidaire est un état de souffrance psychique aiguë dans lequel les moyens de défense sont insuffisants pour faire face à des idées suicidaires envahissantes. Le suicide apparaît alors comme seule solution possible à la situation actuelle. Il s'agit d'un état temporaire et réversible, à haut risque de suicide.

Les tentatives de suicide (TS) sont la mise en œuvre de ces idées suicidaires par un passage à l'acte n'ayant pas abouti au décès de l'individu.

Le suicide correspond à l'acte délibéré et volontaire de se donner la mort. On parle de suicide abouti en cas de geste ayant conduit au décès de la personne.

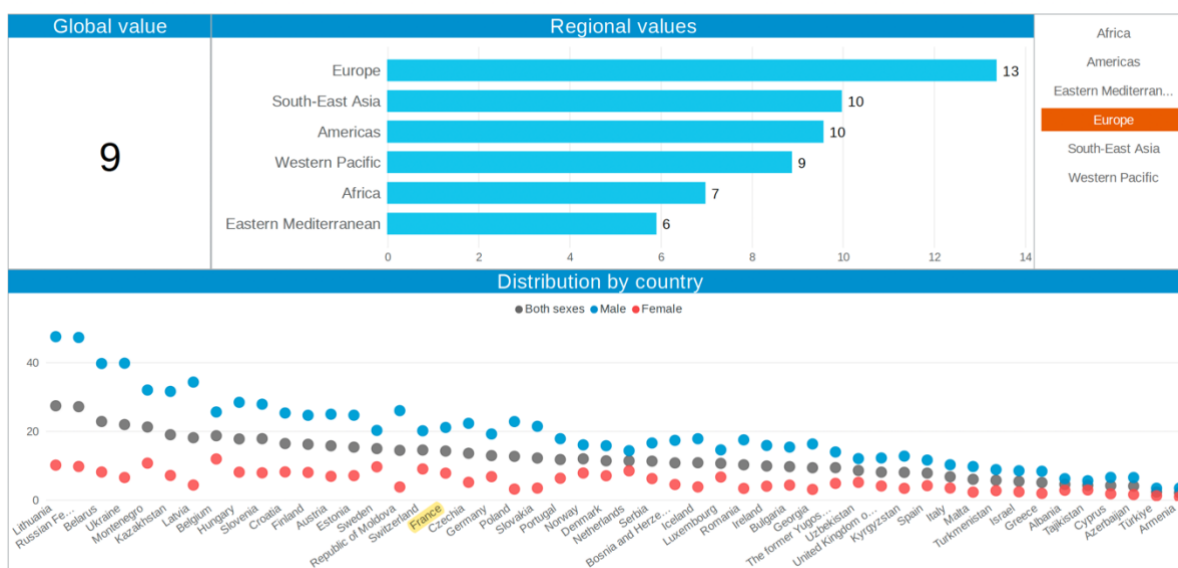
Les comportements auto agressifs regroupent tous comportements comprenant un geste auto agressif, que l'intentionnalité soit de mourir (TS) ou non (les motivations peuvent être alors de soulager une anxiété, de lutter contre un sentiment de vide, d'attirer l'attention, etc.). Le DSM-5 innove en proposant le « *trouble conduite suicidaire* », défini par l'existence d'une tentative de suicide dans les 2 ans. Il s'agit d'une catégorie encore à l'étude, dans le but de stimuler la recherche et de permettre une meilleure prévention du suicide.

2.2 Épidémiologie

Selon les données 2019 de l'OMS plus de 700 000 personnes décèdent par suicide chaque année dans le monde, soit une personne toutes les quarante secondes (1).

D'après une revue portant sur les bases de données de l'OMS et de PubMed (28), les décès par suicide concernent en premier lieu les hommes (ratio de trois hommes pour une femme) et constituent la deuxième cause de décès chez les 15-29 ans après les accidents de la route. Les troubles psychiatriques sont présents dans 60% à 98% des suicides mondiaux. Ils constituent des facteurs de risque majeurs, avec par taux de mortalité décroissant : la dépression (30%), les troubles de l'usage de substance (18%), la schizophrénie (14%), et les troubles de personnalité (13%). On observe des disparités des taux de décès par suicide en fonction des pays, et 78% des décès mondiaux par suicide ont lieu dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires. Néanmoins les taux de mortalité par suicide sont élevés en Europe, avec un taux brut de mortalité de 13.37 pour 100 000 habitants en 2018, et un taux de mortalité standardisé sur l'âge de 10.7 pour 100 000 habitants dans les deux genres (figure 12).

Figure 12 : taux bruts de mortalité par suicide en Europe en 2018 selon le pays et le genre (nombre de décès pour 100 000 habitants)



Source : WHO – Suicide rates

En France les suicides représentent plus de 9 200 décès par an, soit trois fois plus de décès que les accidents de la route (2). Le taux de mortalité standardisé est de 9.65 pour 100 000 habitants en 2019 selon l'OMS. Il s'agit de la première cause de mortalité chez les 25-35 ans, et de la deuxième cause de mortalité chez les 15-25 ans. La tranche d'âge la plus concernée par les décès par suicide sont les 45-54 ans. Les moyens létaux employés en France sont par ordre de fréquence la pendaison (54%), les armes à feu (14%), et l'ingestion de produits toxiques (11.5%) (29).

Les TS sont jusqu'à 30 fois plus fréquentes que les décès par suicide dans le monde, et concernent en majorité les femmes (ratio de trois femmes pour deux hommes) (28). En France, le ministère de la Santé estime le nombre de TS à 200 000 par an, dont environ 90 000 sont suivies d'une hospitalisation (tous services confondus). Les méthodes de TS employées sont par ordre de fréquence les intoxications médicamenteuses (82%), les intoxications par autres produits (9%), et les lésions auto-infligées par utilisation d'objet tranchant (7.5%) (29). Ces passages à l'acte sont responsables d'une morbidité importante : après une première TS, la récurrence de TS vie entière est de 40%, de suicide dans l'année après une TS est de 1%, et de suicide vie entière de 10% (30). Les antécédents de TS sont donc des prédicteurs majeurs de décès par suicide.

2.3 Dépistage et prévention du suicide

2.3.1 Facteurs de risque connus et outils de dépistage

Le suicide est un phénomène complexe, qui intrique différents facteurs. On distingue les facteurs prédisposants et les facteurs précipitants (31). Les facteurs de risque connus sont résumés dans la table 1. Parmi les troubles psychiatriques, la dépression ou épisode dépressif caractérisé (EDC) multiplie par 13 à 30 fois le risque de suicide en comparaison de patients non déprimés (5). La présence d'idées suicidaires est un facteur prédicteur de décès par suicide important, leur intensité étant corrélée au risque de passage à l'acte (32,33).

Il existe plusieurs recommandations internationales de dépistage du risque suicidaire (34,35). Des outils standardisés sont disponibles comme la Sad Persons Scale for Assessing the Risk of

Suicide (SAD PERSONS) (36) ou la Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) (37), ne prenant pas en compte l'évaluation du sommeil ni des rythmes circadiens.

Table 1 : Facteurs de risque suicidaire et leurs niveaux de preuve

Facteurs de risque	Force de l'association avec le suicide	Niveau de preuve
Facteurs précipitants		
Troubles de l'usage de substances	Forte	Fort
Accès à des moyens létaux	Modérée	Fort
Événements de vie	Modérée	Fort
Diagnostic récent de pathologie chronique ou à un stade terminal	Modérée	Intermédiaire
Pathologie non psychiatrique	-	-
Représentation du suicide dans les médias	Faible	Intermédiaire
Facteurs prédisposants		
Pathologies neuropsychiatriques	Forte	Fort
Antécédents familiaux de CS	Forte	Fort
Antécédent personnel de TS	Modérée	Fort
Traumatismes et carences dans l'enfance	Modérée	Intermédiaire
Bas niveau socio-économique	Faible	Bas

Source : Adapté de Fazel and Runeson, N Engl J Med, 2020

2.3.2 Stratégies de prévention

Le premier plan d'action de l'OMS pour la santé mentale a été lancé en 2013, avec un objectif de réduction d'un tiers du taux de suicide dans les états membres d'ici 2030. Le premier rapport mondial de l'OMS sur le suicide intitulé « Prévention du suicide : l'état d'urgence mondiale », publié en 2014, vise à sensibiliser sur l'importance des enjeux de santé publique liés aux CS, et à encourager les états membres à mettre en place ou renforcer des stratégies

de prévention du suicide. Les recommandations de l’OMS en termes de prévention du suicide sont rapportées dans la table 2.

Table 2 : Recommandations de l’OMS en termes de stratégie nationale de prévention du suicide

Composante	Objectifs
Surveillance	Augmenter la qualité et l’à-propos des données nationales sur le suicide et les tentatives de suicide. Soutenir la création d’un système intégré de collecte des données servant à identifier les groupes et les personnes vulnérables ainsi que les situations à risque
Restriction d’accès aux moyens létaux	Limiter la disponibilité, l’accès et l’attrait des moyens de suicide (les pesticides, les armes à feu et les lieux en hauteur par exemple). Réduire la toxicité/létalité des moyens existants.
Médias	Promouvoir la mise en œuvre de directives relatives aux médias visant à encourager la couverture responsable du suicide dans la presse écrite et télévisée et dans les médias sociaux.
Accès aux services de soins	Faciliter l’accès à l’ensemble des services destinés aux personnes vulnérables aux comportements suicidaires. Éliminer les obstacles aux soins.
Formation et éducation	Mener à bien des programmes complets de formation des sentinelles identifiées (les agents de santé, les éducateurs, les officiers de police par exemple). Aider les prestataires de soins de santé primaires et les professionnels de la santé mentale à mieux reconnaître et traiter les personnes vulnérables.
Traitement	Améliorer la qualité des soins cliniques et des interventions cliniques fondées sur les données factuelles, en particulier chez les personnes hospitalisées suite à une tentative de suicide. Améliorer la recherche en matière d’interventions efficaces.

Interventions de crise	Garantir aux communautés les capacités nécessaires pour mettre en œuvre les interventions appropriées en cas de crise et aux personnes en crise l'accès à des soins de santé mentale d'urgence, y compris par le biais de lignes téléphoniques d'assistance et d'Internet.
Postvention	Améliorer l'aide aux personnes touchées par le suicide et les tentatives de suicide ainsi que leur prise en charge. Fournir des services de soutien et de réadaptation aux personnes ayant des antécédents de tentative de suicide
Sensibilisation	Lancer des campagnes d'information du public visant expliquer que le suicide est évitable. Élargir l'accès du public et des professionnels aux informations relatives à tous les aspects de la prévention des comportements suicidaires.
Lutte contre la stigmatisation	Promouvoir le recours aux services de santé mentale et aux services de prévention du suicide et de l'abus de substances psychoactives. Faire reculer la discrimination à l'égard des personnes qui utilisent ces services.
Supervision et coordination	Mettre en place des institutions ou des agences dont l'objectif est de promouvoir et coordonner la recherche, la formation et la fourniture de services en rapport avec les comportements suicidaires. Renforcer la réponse du système sanitaire et social aux conduites suicidaires.

Source : « Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial », OMS, 2014

En France, l'Observatoire national du suicide, créé en 2013, a pour vocation d'identifier et de coordonner les sujets de recherche concernant les CS, ainsi que de définir des indicateurs de suivi de la politique de prévention du suicide. Plusieurs plans d'action ont ainsi été mis en place par le ministère de la Santé dans les dernières années :

- Le dispositif Vigilans créé en 2015 est un dispositif de recontact et d'alerte sur une période de 6 mois suite à une TS.
- Les actions de prévention du phénomène de contagion suicidaire, aussi appelé « effet Werther », qui fait référence à l'augmentation des taux de suicide suite au traitement

médiatique d'un décès par suicide (38). Le programme Papageno créé en 2014 fournit des documents de prévention à destination des journalistes. Des mesures similaires sont mises en place sur les réseaux sociaux.

- La formation au repérage, à l'évaluation et à l'intervention de crise suicidaire, réactualisée en 2019 et coordonnée par les ARS dans le but de créer des réseaux dans les différents territoires. Elle s'adresse en priorité aux personnes prenant en charge les personnes en souffrance, en ciblant particulièrement les médecins généralistes qui sont souvent le premier recours.
- La mise en place en 2021 d'un numéro national de prévention du suicide, le 3114, gratuit et accessible sur tout le territoire.

Depuis 2010, on observe en France une diminution de 14.49% du nombre de décès par suicide, et une diminution de 11.69% du nombre de TS (29), ce qui peut être un indicateur d'effet des stratégies mises en place.

Néanmoins une étude rapporte que 45% des personnes suicidées avaient consulté un médecin de premier recours au cours du mois précédant leur décès (39), ce qui souligne les difficultés des soignants à évaluer les idées suicidaires ou en tout cas à prévenir le passage à l'acte suicidaire. Il y a donc une urgence à améliorer notre dépistage des signes et symptômes associés aux conduites suicidaires.

2.4 Sommeil et conduites suicidaires

Depuis plusieurs années de nombreuses études rapportent des liens étroits entre les troubles du sommeil et des rythmes circadiens et les conduites suicidaires. La majorité de ces études utilise des marqueurs subjectifs de sommeil (entretiens, autoquestionnaires).

2.4.1 Troubles du sommeil associés aux conduites suicidaires

Plusieurs méta-analyses d'études transversales mettent en évidence des associations entre les troubles du sommeil et une augmentation du risque de CS (9,11,40,41). En population adulte, il a été objectivé que toute perturbation du sommeil augmente le risque de CS (IS, TS et décès par suicide) avec un OR de 1.99 (40) à 2.79 (9). La méta-analyse de Malik et al. montre que ce risque augmente d'avantage chez les patients présentant des troubles psychiatriques :

dépression (OR = 3.05), syndrome de stress post traumatique (OR = 2.56), trouble panique (OR = 3.22), et schizophrénie (OR = 12.66) (40,42). Chez les adolescents ces études retrouvent une association entre perturbations du sommeil, en particulier réduction de la durée de sommeil, et IS (11,41). Parmi les troubles du sommeil associés aux CS, insomnie et cauchemars sont les marqueurs les plus robustes et les plus répliqués (6,7), et apparaissent comme des véritables facteurs de risque de conduites suicidaires indépendants de la symptomatologie dépressive (10).

La présence d'une plainte d'insomnie est très fréquente chez les patients atteints d'EDC (plus de 85% des patients) (43) et pourrait être un facteur de dépistage du suicide très précoce puisque les symptômes d'insomnie semblent précéder la symptomatologie dépressive (44,45). L'étude de McCall et al. a confirmé que les symptômes d'insomnie étaient prédicteurs d'idées suicidaires chez les sujets souffrant d'EDC. Cette association entre insomnie et idées suicidaires semble de plus être indépendante des symptômes dépressifs, y compris des deux symptômes principaux que sont l'humeur dépressive et l'anhédonie (8).

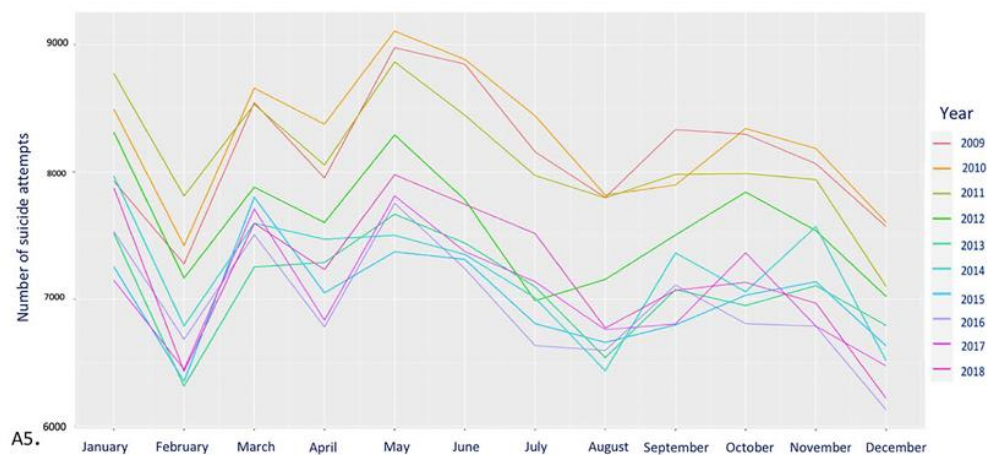
Les cauchemars sont définis comme des rêves effrayants, vivides, dont le contenu implique souvent des situations de menace ou de danger, et qui causent le réveil du dormeur (46). Le réveil est caractérisé par un rapide retour à un état de pleine vigilance et la persistance d'une sensation de crainte ou d'anxiété. Les cauchemars sont fréquents dans les populations de patients présentant des troubles psychiatriques, avec une prévalence d'environ 30 % (47) contre 5% en population générale (48). Une étude portant sur des patients hospitalisés à la suite d'une TS retrouvait une prévalence de cauchemars de 66%, et une association entre la présence de cauchemars et l'intensité des IS, indépendamment de la présence de trouble psychiatrique (49).

Plusieurs études prospectives dans des larges cohortes en population générale montrent un caractère prédictif de ces associations. Ainsi, l'étude de Geoffroy et al. a mis en évidence que les altérations de sommeil (insomnie d'endormissement, réveils précoces et hypersomnie) prédisaient l'occurrence de tentative de suicide dans les trois ans, indépendamment de toute symptomatologie psychiatrique (14). La présence de cauchemars apparaît elle aussi être un facteur prédictif de suicide, avec un risque de décès par suicide majoré de 57% en cas de cauchemars occasionnels, et de 107% en cas de cauchemars récurrents (50). Deux méta analyses d'études longitudinales confirment ce caractère prédictif (12,13).

2.4.2 Troubles des rythmes circadiens associés aux conduites suicidaires

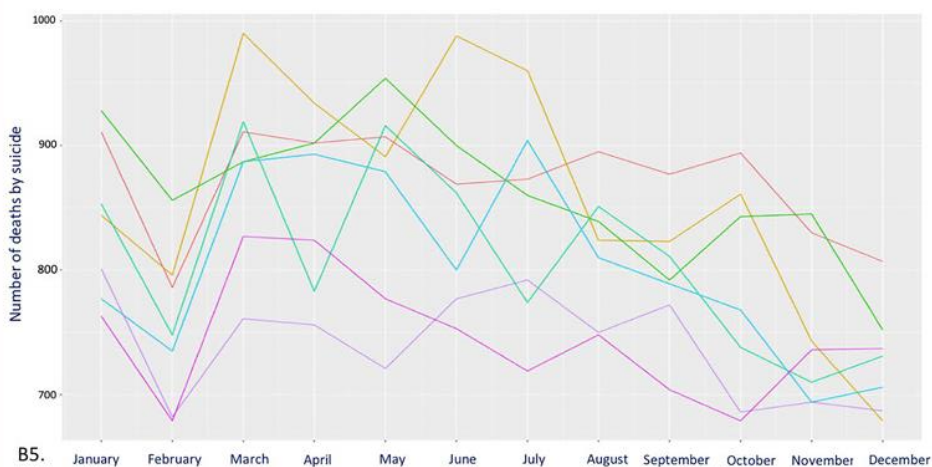
Des anomalies des rythmes biologiques sont également associées aux conduites suicidaires. Ainsi, de façon consensuelle depuis les années 80, les études épidémiologiques montrent des variations similaires des taux de suicide et de TS selon les saisons, avec un premier pic annuel récurrent de décès par suicide au printemps (avril et mai), et un second pic en automne, qui apparaît associé également au pic de décompensation des dépressions unipolaires (29,51,52). A l'inverse, la période avec les taux de suicide et de TS les plus bas est entre octobre et décembre (figures 13 et 14).

Figure 13 : nombre de tentatives de suicide par mois en France selon l'année



Source : Ambar Akkaoui et al, Sci Rep. 2022

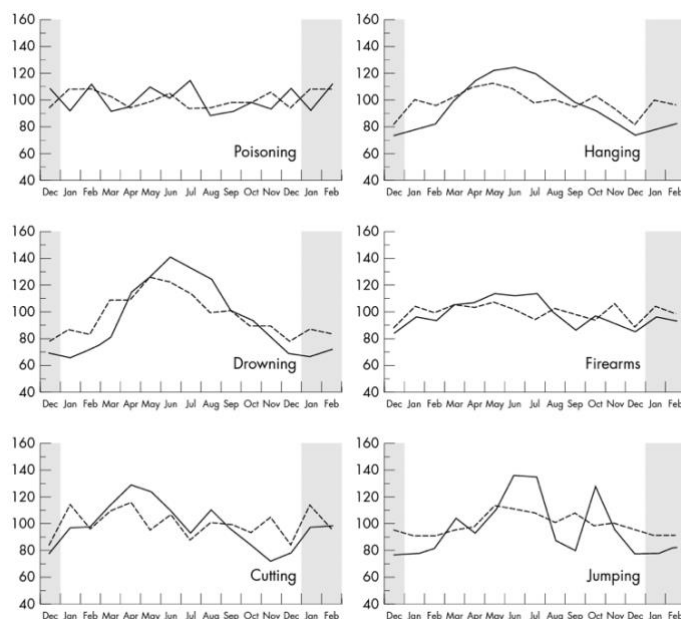
Figure 14 : nombre de suicides par mois en France selon l'année



Source : Ambar Akkaoui et al, Sci Rep. 2022

Dans une étude épidémiologique conduite en Suisse (53), il est également constaté que l'effet de saisonnalité varie en fonction de la méthode de suicide employée, restant par exemple plus prononcée pour les suicides par précipitation que pour les ingestions de produits toxiques (Figure 15). Cet effet peut refléter l'accessibilité à certains moyens létaux.

Figure 15 : Fréquences de décès par suicide par mois agrégée selon la méthode employée



Source: Ajdacic-Gross et al, J Epidemiol Community Health, 2005

Enfin, il a été constaté qu'une asynchronie des rythmes circadiens objectivée par actimétrie, dont des difficultés à s'adapter à un décalage de phase, serait associée aux conduites suicidaires et pourrait notamment caractériser les états pré-suicidaires (54).

3 : Objectifs

L'enjeu majeur dans l'évaluation du risque suicidaire est de mettre en place des éléments de repérage universels et précoces, faciles à utiliser au décours notamment d'un passage dans un service d'urgences médicales, afin de pouvoir améliorer la prévention du suicide.

Étant donné l'absence d'analyse quantitative concernant les marqueurs objectifs de sommeil associés aux comportements suicidaires, nous avons décidé d'effectuer une revue systématique et une méta-analyse afin de confirmer les marqueurs objectifs du sommeil associés au risque suicidaire, susceptibles de fournir des informations précieuses en pratique clinique.

4 : Article original

Objective sleep makers as suicide risk factors in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis

Alix ROMIER^{1,2*}; Julia MARUANI MD, MSc^{1,2,3}; Jorge LOPEZ-CASTROMAN MD, PhD⁴; Laura PALAGINI, MD, PhD⁵; Gianluca SERAFINI, MD, PhD⁶; Michel LEJOYEUX, MD, PhD^{1,2,3}; Marie-Pia D'ORTHO, MD, PhD^{2,7}; Pierre A. GEOFFROY, MD, PhD^{1,2,3,8*}

1. Département de psychiatrie et d'addictologie, AP-HP, GHU Paris Nord, DMU Neurosciences, Hôpital Bichat - Claude Bernard, F-75018 Paris, France
2. Université Paris Cité, NeuroDiderot, Inserm, FHU I2-D2, F-75019 Paris, France
3. GHU Paris - Psychiatry & Neurosciences, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France
4. Department of Psychiatry, CHU Nîmes & IGF, CNRS-INSERM, University of Montpellier, France
5. Department of Clinical Experimental Medicine, Psychiatric Unit, University of Pisa, School of Medicine, Pisa, Italy
6. Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, and Maternal and Child Health, Psychiatry Section, University of Genoa, IRCCS San Martino, Genoa, Italy
7. Centre du Sommeil, service de Physiologie – Explorations Fonctionnelles, AP-HP, Hôpital Bichat, F-75018 Paris, France
8. CNRS UPR 3212, Institute for Cellular and Integrative Neurosciences, F-67000, Strasbourg, France

*Corresponding authors:

Pierre Alexis GEOFFROY, MD, PhD and Alix ROMIER

University Hospital Bichat-Claude Bernard

Department of Psychiatry and Addictive Medicine

46 rue Henri Huchard,

75018, Paris, France.

Tel: +33 (0)1 40 25 82 62

E-mail adress: pierre.a.geoffroy@gmail.com ; alix.romier@orange.fr

Conflict of interest statement (for all authors):

All authors declare no conflicts of interest related to this work.

Authors contributions:

Study Design: AR and PAG; Literature Search: AR and PAG; Bias assessment: AR and PAG; Statistical Analysis: AR and PAG; AR, JM and PAG wrote the first version manuscript; all authors reviewed the work, interpreted data, and approved the final version of the manuscript.

Summary: 200 words

Full text: 3790 words

Figures: 3

Tables: 3

Keywords: 7

References: 92

Supplemental materials: 2

Appendix

Summary:

Background: Close relationships have been reported between sleep alterations and suicidal behaviors, nevertheless few studies used objective measures of sleep. Such objective markers would be interesting in clinical practice to better screen and prevent suicide.

Methods: We conducted a systematic review and meta-analysis of published studies examining the relationship between sleep markers and suicidal behaviors using PubMed, Cochrane Library, and Web of Science databases. Actigraphy, polysomnography, and nocturnal EEG were considered.

Results: The qualitative analysis retained 15 original studies, including 1179 participants (939 with a psychiatric disorder), and 11 studies were included for the meta-analysis. Current suicidal behaviors were associated with a decreased total sleep time (TST) (SMD = -0.35, [95% CI: -0.66 to -0.04], $p = 0.026$, $I^2 = 39.8\%$). The evaluation of possible moderators shows that age, gender, and depression scores had no effects on the random effect model. No significant differences were observed regarding sleep efficiency, REM latency, or percentage of REM sleep.

Conclusion: Among candidate objective markers, decreased total sleep time appears as the only significant predictor that could be easily used to assess suicide risk. Alterations of regular sleep duration should invite healthcare professionals to screen the cause and propose sleep interventions to prevent suicide.

Keywords:

Sleep disturbances, insomnia, polysomnography, actigraphy, suicidal behaviors, suicide attempt, suicide prevention

Abbreviations:

AASM: American Academy of Sleep Medicine

BD: bipolar disorder

BDNF: brain-derived neurotrophic factor

BMM: brief mindfulness meditation

CBT-I: cognitive behavioral therapy for insomnia

DSM: diagnostic and statistical manual of mental disorders

EEG: electroencephalography

HC: healthy controls

IL: interleukin

IRT: imagery rehearsal therapy

IS: interday stability

IV: intraday variability

L5: least five

M10: most ten

MDD: major depressive disorder

NMDA: N-methyl-D-aspartate

NOS: Newcastle Ottawa scale

NREM sleep: non rapid eye movement sleep

PD: panic disorder

PSG: polysomnography

PTSD: post-traumatic stress disorder

REM sleep: rapid eye movement sleep

SA: suicide attempts

SB: suicidal behaviors

SE: sleep efficiency

SI: suicidal ideation

SMD: standardized mean deviation

SOL: sleep onset latency

SPT: sleep period time

SWS: slow wave sleep

TNF- α : Tumor necrosis factor

TST: total sleep time

WASO: wake after sleep onset

1. Introduction

Suicide and suicidal behaviors (SB) represent a public health concern, since suicide is one of the leading causes of preventable death, especially among young adults. Globally, it is estimated that more than 700 000 people died of suicide in 2019 [1]. In France, suicide accounts for 9000 deaths each year [2]. The definition of SB generally comprises several phenomena: death by suicide, suicide attempt (SA), self-harm behaviors, suicidal ideation (SI) and suicidal thoughts, associated or not with mental illness. Identifying high-risk populations and intervening as early as possible are the main steps in suicide prevention. To date, many suicide risk factors have been described, including age, gender, mental disorders, previous suicide attempts, suicidal ideation, and sleep disturbances [3,4]. SI is one of the most important risk factors, and ideation severity has been shown to be a predictor of suicide attempt [5]. Major depressive disorder (MDD) is one of the most common psychiatric disorders, a well-established risk factor for SB [6,7], and is strongly associated with sleep disorders [8].

The link between sleep disturbances and SB has been evaluated in multiple studies. Suicidal patients compared to non-suicidal patients suffer more frequently from insomnia (the most robust and replicated marker) and nightmares and express an altered subjective sleep quality [9–11]. Several meta-analyses indicated that sleep disturbances were associated with SB, independently of depression in adult populations [12,13] and among adolescents [14]. According to two meta-analyses of longitudinal studies [15,16], insomnia and nightmares were found to significantly increase the risk of suicide in depressed patients. In the same vein, sleep complaints predicted the occurrence of SA independently of all other risk factors including psychiatric disorders according to a 3-year follow-up study [17]. Another longitudinal study in a large sample of students also found that nightmares were independently associated with SB [18]. A meta-analysis of longitudinal studies of sleep and suicide outcomes suggested that sleep disturbances constitute a modifiable risk factor for SB and should be included in suicide risk assessment [19].

The presence of an insomnia complaint is very common in patients with MDD (more than 85% of patients) [20] and can be screened early since insomnia symptoms seem to precede depressive symptomatology [21,22]. The study by McCall et al. confirmed that insomnia symptoms predict suicidal ideation in subjects with MDD, independently of depressive symptoms, including the two main MDD symptoms of depressed mood and anhedonia [11].

However, most of these studies used subjective methods to assess sleep disturbances (questionnaires), with a smaller number of studies using objective estimates of sleep to investigate their association with SB.

There are several methods of objective sleep measurement. The gold standard method is polysomnography, which includes measurements of brain activity, eye movements, muscle activity of the chin and leg muscles, and respiratory parameters. It gives access to sleep architecture, in particular the duration and latency of the three sleep stages: rapid eye movement (REM) sleep, non-REM sleep including slow wave sleep (SWS). Nocturnal electroencephalography can be an alternative for sleep staging, without assessing respiratory function or muscle activity in the leg muscles. Another interesting method is actigraphy, which uses the accelerometers of watch-like devices to obtain an ecological measurement of the activity and the sleep-wake rhythms for several days or weeks. Actigraphy allows the study of several sleep parameters such as total sleep time (TST), sleep onset latency (SOL), sleep fragmentation (wake after sleep onset or WASO), but also variables related to circadian rhythms such as interday stability and intraday variability. A recent interesting qualitative review from Kang and al identified 23 studies and reported that greater SOL and lower SE may be related to suicide [23].

Given the absence of meta-analytic data regarding objective markers associated with SB, we decided to perform a systematic review and meta-analysis to confirm the candidate objective sleep markers of suicidal risk, to provide valuable information for clinical practice.

2. Methods

2.1. Literature search strategy

A systematic review and meta-analysis were conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) recommendations [24] for articles that measured objectives sleep parameters in association with SB.

The literature search was performed using PubMed, Web of Science, and Cochrane library databases with no publication date restrictions and until the 30th of January 2022. Keywords equations for the three databases are shown in the appendix. Duplicates were removed using Zotero. Articles potentially eligible were reviewed based on title and abstract by one author

(AR). After screening, studies selected were reviewed based on full text according to inclusion and exclusion criteria by two authors (AR and PAG).

2.2. Eligibility criteria

English language publications evaluating the association between sleep disturbance and SB in over 18 years old participants were eligible for inclusion. We chose this age range due to physiological specificities of sleep in young people [25]. Sleep disturbances should be assessed with objective measurements: actigraphy, polysomnography (PSG), or nocturnal electroencephalography (EEG). Studies that only provided a qualitative description of sleep using subjective measurement (e.g., sleep records, self-report of sleep on the Pittsburgh sleep quality index) were excluded. Case reports, reviews, meta-analyses, and animal studies were excluded. Clinical trials could be included if containing baseline data.

There was no restriction concerning the date of publication, the sex of participants, the duration of measurements, the type of mental illnesses, and other comorbid conditions (including other sleep disorders, such as sleep apnea syndrome, restless leg syndrome, narcolepsy, and Kleine–Levin syndrome).

2.3. Studies selection

The exclusion criteria for eligible studies to be analyzed were:

- A. Absence of suicidality measures (e.g., Beck Scale for Suicide Ideation, Columbia suicide severity rating scale)
- B. Absence of objective measurements of sleep disturbance: actigraphy, PSG, or nocturnal EEG
- C. Did not examine the relationship between sleep markers and suicidal behaviors
- D. Participants of the study were under 18 years old
- E. Datasets were already included (for different studies based on the same dataset)

2.4. Objective sleep parameters

Objective sleep parameters were either obtained from PSG or nocturnal EEG or estimated via actigraphy.

The studied actigraphy parameters were [26]: i) TST in minutes; ii) SE in percentage; iii) SOL in minutes; iv) WASO presented as the percentage of sleep period time (SPT) or in minutes; v) mean activity level; and non-parametric variables of the circadian rhythm such as, vi) intraday variability (IV), which quantifies the rhythm fragmentation; vii) interday stability (IS), which

quantifies the degree of regularity in the activity-rest pattern; viii) the average activity during the five least active hours of the day, or nocturnal activity (L5); and ix) the average activity during the ten most active hours, or daily activity (M10).

PSG and nocturnal EEG assessed the following parameters [27,28]: i) TST in minutes; ii) SE in percentage; iii) SOL in minutes; iv) WASO presented as the percentage of sleep period time (SPT) or in minutes; v) stage N1 percentage; vi) stage N2 percentage, vii) SWS percentage; viii) SWS duration in minutes; ix) REM sleep latency in minutes; x) REM sleep percentage; and xi) REM sleep duration in minutes.

These parameters were chosen because they were the most frequently reported in the selected studies, and the most likely to be altered in SB according to the literature.

2.5. Biases assessment

The Newcastle Ottawa scale (NOS) [29] was used to assess possible biases in case-control and cohort studies. The NOS contains eight items, categorized into three dimensions: selection, comparability, and depending on the study type, outcome (cohort studies) or exposure (case-control studies). Each criterion receives a single star if appropriate methods have been reported. The total maximum score for these three dimensions is nine stars. A study scoring more than seven points is considered to have a low risk of bias according to the NOS.

2.6. Data analysis

We synthesized the included studies in agreement with the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) guidelines [30]. Some sleep parameters were pooled between actigraphy and PSG (TST, SE, SOL, WASO) because good reliability between the two had been reported [31,32] and approved by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) Board of Directors in a meta-analysis [33]. All authors were contacted to provide missing data.

2.7. Meta-analysis

We conducted a meta-analysis to identify objective suicide-related sleep markers by comparing suicidal vs non-suicidal samples. We differentially compared current SB (current SI or recent SA), and lifetime SB (history of SA). Non-suicidal controls were most often MDD and BD patients, or healthy controls.

Mean scores, along with standard deviations (SD), were used in the calculation of the standardized mean difference (SMD) and 95% confidence interval (95% CI). The SMDs were interpreted in a similar manner to Cohen's d (0.20 = small effect size; 0.50 = medium effect

size; 0.80 = large effect size). Random effects modeling for pooled effect sizes were used because it provides a more conservative estimate and thus is less likely to overestimate the true effect size. The residual heterogeneity was assessed using the restricted maximum likelihood method [34]. Analyses were performed using METAFOR package in R [35]. Heterogeneity was quantified using I^2 statistic, with the values of 25%, 50%, and 75% reflecting a small, medium, and a large degree of heterogeneity, respectively [36]. To investigate whether the studies included in our meta-analysis are a representative sample of all published and unpublished studies, we checked for publication bias by funnel plot interpretation (with asymmetries suggesting potential publication bias) investigated by visual inspection [37], Rank correlation [38] and Egger's regression test for funnel plot asymmetry [39].

Finally, we tested the moderating role of a priori selected factors: gender ratio, age, and baseline depression score.

For all statistical analyses, the α level for significance was set to 0.05.

3. Results

3.1. Literature search

The literature search identified 173 records, and 131 articles were excluded based on the title and abstract. Another 24 articles were excluded after evaluating eligibility based on a full-text review. Additionally, three studies investigated the same sample as one previously included and were thus excluded [40–43]. In the end, fifteen studies were retained in the systematic review among which eleven were suitable for meta-analysis. The selection process is detailed in Figure 1.

3.2. Study characteristics

3.2.1. Study designs

The characteristics of the studies and populations are reported in Table 1. The 15 studies included a total of 1179 participants, including 939 patients with a diagnosed psychiatric disorder, and 144 healthy controls (HC). Psychiatric disorders (MDD, BD, schizophrenia, schizoaffective disorders) were diagnosed according to diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM) criteria (DSM III-R, DSM IV-TR, or DSM-5). Most frequent psychiatric disorders were major depressive disorder (MDD) (N = 533), bipolar disorder (BD)

(N = 271), and schizophrenia or schizoaffective disorder (N = 135). Most studies (N = 11) were cross-sectional and case-control studies.

3.2.2. Suicide measures

Most selected studies (N = 10) examined current suicidal ideation using self-assessment and/or examiner-administered questionnaires [40,44–52]. On the other hand, a lifetime history of SA was assessed in four studies [53–56] and past-year history of suicide ideation was the main outcome in one other study [57]. One study evaluated both aspects [46]. The most commonly used measures were the Beck scale for suicide ideation (BSS) [58] and its self-reported version (SSI) [59], and the Columbia–suicide severity rating scale (C-SSRS) [60]. All different scales had been validated for the assessment of SB.

3.2.3. Objective sleep measures

Seven studies used actigraphy to assess sleep disturbances [45,40,57,46,53,47,50]. Different devices were used as reported in Table 1. The most frequently reported parameters were TST, SE, SOL, and WASO.

Another six studies assessed sleep disturbances with polysomnography [44,48,49,51,52,54] and two used sleep EEG [55,56]. Sleep stages were scored according to Rechtschaffen and Kales criteria [61] or the AASM criteria [62] in polysomnography studies. The most frequently reported parameters were TST, SE, SOL, WASO, percent of REM sleep, duration of REM sleep, REM sleep latency, percent of SWS.

3.2.4. Bias assessment of included studies

The risk of bias assessment using the NOS scale is summarized in Table 2. Eight of the thirteen case-control studies eligible were considered to have a low risk of bias according to the NOS. Approximately 50% of the studies demonstrated that the outcome of interest was not present at the start of the study (for example with a first screening night for polysomnography studies). Only five studies adjusted their analysis for age and about half of them for gender. Most included studies had defined exposed and non-exposed cohorts. All studies reported the presence of risk factors adequately and had a complete follow-up which was long enough to assess sleep markers.

3.3. Meta-analysis

3.3.1. *Current suicidal ideation versus no suicidal ideation*

Separate random-effects meta-analysis were undertaken for sleep markers eligible for analysis: TST ($k = 5$), REM latency ($k = 4$), percentage of REM sleep ($k = 4$), SE ($k = 4$), and SOL ($k = 3$). Decreased total sleep time (standardized mean difference, $SMD = -0.35$, [95% confidence interval, $CI: -0.66$ to -0.04], $p = 0.026$) appeared significantly associated to SB (current suicidal ideation). The forest plot is displayed in Figure 2. According to the Q-test, there was no significant amount of heterogeneity between studies ($I^2 = 39.8\%$).

No differences were observed regarding REM latency ($p = 0.18$), percentage of REM sleep ($p = 0.86$), SE ($p = 0.23$), or SOL ($p = 0.73$) (Fig S1). Meta-analysis showed none to small heterogeneity for SE, SOL, and percentage of REM sleep ($I^2 = 0\%$, $I^2 = 0\%$ and $I^2 = 29.9\%$, respectively). Analysis of REM latency showed great heterogeneity between studies ($I^2 = 76.2\%$) thus the interpretation of this result was very limited. After a sensibility analysis correcting for heterogeneity by removing an outlier study [52], the difference remained non-significant ($p = 0.320$, $I^2 = 47.7\%$).

3.3.2. *History of suicide attempt versus no history of suicide attempt*

Separate random-effects meta-analysis were undertaken for sleep markers eligible for analysis: TST ($k = 4$), WASO ($k = 3$). TST and WASO were not significantly different between patients with a history of SB and patients without ($p = 0.88$ and $p = 0.43$, respectively) (Fig S2). Meta-analysis showed no heterogeneity between studies for both parameters ($I^2 = 0\%$).

3.3.3. *Other parameters*

Some other objective sleep parameters were not meta-analyzable because assessed in less than 3 studies: REM density, percentage and duration of SWS, percentage and duration of stages N1 and N2, IS, IV.

3.4. Publication bias

Visual examination of the funnel plot suggested no publication biases for the comparison of TST in suicidal versus non-suicidal samples (Figure 3). Rank correlation confirmed the suggested absence of publication biases (Kendall's Tau = 0.219; $p = 0.4833$). Egger's regression test also confirmed the absence of asymmetry ($p = 0.5363$).

3.5. Moderators' analysis

For all a priori selected moderators, we did not find significant effects in the random effect model of the comparison current suicidal ideation vs no. no suicidal ideation. Indeed, the main effects in the random effect model were not significant for gender ratio (Estimate = -2.166 [CI: -6.07 to 1.74]; $Z = -1.087$; $p = 0.277$), age (Estimate = 0.027 [CI: -0.003 to 0.057]; $Z = 1.79$; $p = 0.073$), and baseline depression scores (Estimate = 0.031 [CI: -0.106 to 0.168]; $Z = 0.446$; $p = 0.656$).

4. Discussion

4.1. Main results

This meta-analysis confirms that total sleep time is significantly decreased in patients with current suicidal ideation compared to those without. Our results confirm the scientific literature that reported subjective alterations of sleep associated with suicide risk (insomnia, sleep loss due to nightmares) that are associated with an objective decreased total sleep time [63,64]. The reduction of the habitual sleep duration could be readily used as an objective marker in both outpatient and inpatient settings. We did not confirm other candidate markers such as the increase of WASO that would rather be associated with intra-sleep wakefulness and hyperarousal [51,65,66].

4.2. Neurobiological mechanisms

Several neurobiological hypotheses could explain the relationship between decreased sleep time and the occurrence of suicidal behaviors.

4.2.1. Glutamatergic system

The decreased total sleep time appears mainly associated with decreased SWS [44,48]. Deregulation of the glutamatergic system seems to be involved in both the transition from light NREM sleep (stage 1 and 2) to SWS (stage 3 and 4) [67], and in SB in MDD patients. Indeed, SB have been associated with a dysregulation of the kynurenine pathway, specifically an increased quinolinic acid and a decreased kynurenic acid [68,69]. These neuroactive metabolites modulate the glutamatergic system via binding to the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. The glutamatergic system could therefore be part of the mechanisms linking sleep disorders and suicide, and a therapeutic target.

4.2.2. Role of inflammation

Alterations in the secretion of inflammatory cytokines have been found in sleep disorders as well as in SB, suggesting a common pathophysiology. A meta-analysis conducted in 72 studies shows that sleep disturbances were associated with higher markers of systemic inflammation. Among them, shorter sleep duration was associated with higher plasma levels of CRP and interleukin (IL)-6, but not TNF- α [70]. Chronic insomnia has also been associated with alterations in IL-6 and TNF- α secretion [71]. Studies involving patients on interferon-based treatment reported suicidal ideation during therapy [72], and even suicide in patients with no psychiatric history [73]. A study in MDD patients found increased plasma levels of IL-6 and TNF- α in suicide attempters compared to non-suicidal depressed patients and HC, suggesting a distinct cytokine profile in suicide attempters [74]. Another recent study among 77 patients with BD reported increased sTNF- α R1 plasmatic concentrations in patients with suicidal ideation compared to those without suicidal ideation, and higher CRP levels in suicide attempters compared to HC [75]. In line with those findings suggesting a link between inflammation and suicidality, a meta-analysis in 18 studies found significantly increased levels of IL-1 β and IL-6 in plasma and postmortem brain samples (prefrontal cortex) of patients with SB compared with both patients without SB and HC [76].

4.2.3. Behavioral traits and emotion regulation

Decreased sleep time is associated with a decrease in the activity of the prefrontal cortex leading to emotion dysregulation and hyper-reactivity -via the impairment in the top-down regulation of emotions-, impulsive and aggressive behaviors -via impairment in decision making-, disturbances in the hedonic states and motivational behaviors -via impairment in the reward and motivational system - [17,77]. Those three pathways contribute to SB. Sleep is also closely linked to emotions and affective functioning [78,79], and emotional regulation strategies may be a factor in the relationship between sleep disturbances and SB [80]. Chronic insomnia and sleep deprivation have been associated with emotional dysregulation and impulsivity, both increasing the risk of SB [81,82]. Chronobiological rhythm desynchronization was found to be associated with active suicidal ideation in BD patients and also to impact the emotional component of hopelessness, hence contributing to SB [81].

4.2.4. Association with psychiatric disorders

Several sleep deprivation studies in adult populations have shown an increase in depressive and anxiety symptoms [83,84], which are known suicide risk factors. Finally, in a large cohort study, shorter sleep duration was associated with a higher prevalence of mental disorders, especially for the <5h/night group with an increased risk above 2 folds for MDD, BD, panic disorder (PD), post-traumatic stress disorder (PTSD), psychotic disorder, and SA [85].

4.3. Limitations

In our work, we combined studies that used different devices and techniques for sleep assessment (i.e., polysomnography, electroencephalogram, actigraphy), and potential differences due to the different approaches were not considered. However, actigraphy is recommended by AASM in the assessment of TST, with good performance in patients with insomnia complaints and depression [33]. In addition, this is the first meta-analysis analyzing objective sleep parameters in relation to SB and so used all existing data examining objective parameters. Moreover, the included number of studies allowed for the analysis of a variety of sleep parameters, including both sleep rhythms and sleep architecture. Some actigraphic parameters of circadian rhythms such as IS or IV could not be studied because of the lack of data in available studies. Finally, subgroup analysis by pathology was not possible due to the insufficient number of studies.

4.4. Perspectives

Shorter sleep duration appeared as a risk factor and could be a therapeutic target for patients with current SI. One clinical trial by McCall and all [86] in MDD patients with suicide ideation and insomnia showed a reduction in SI with hypnotic treatment (Zolpidem) compared to placebo. Reduction in CSSR-S scale covaried with reduction of insomnia symptoms. Regarding Ketamine trials in SI, one actigraphy study showed a decreased nocturnal wakefulness the night after ketamine injection in responder patients compared to those with no antisuicidal response [87], and another study found that self-reported TST and insomnia improvement were associated with the reduction of suicidal ideation [88]. Interestingly, Ketamine action via NMDA receptor antagonism seems to induce an increase in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and in SWS [89,90]. These effects are mainly reported in responder patients, suggesting that enhanced SWS and plasma BDNF are part of the physiological mechanism underlying the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. Low BDNF levels were found in MDD patients who had recently attempted suicide compared to non-suicidal patients and HC, suggesting an association between plasma BDNF levels and SB.

Regarding non-pharmacological treatments, previous studies have found that cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) can improve SI. Predictors of reductions in SI with CBT-I could be both improvements in insomnia [91] and improvements in depressive symptoms [92]. A study evaluating the effect of brief mindfulness meditation (BMM) showed both a decrease in SI and an improvement in SE and SOL measured by actigraphy [45]. Future interventional studies proposing targeted therapies for sleep alterations, especially those related to decreased sleep duration such as CBT-I or imagery rehearsal therapy (IRT) for nightmare disorders, will provide further insight into the use of these biomarkers as therapeutic targets.

5. Conclusion

This study confirmed that a decreased total sleep time is significantly associated with current suicidal ideation and appears as the best predictor. These results suggest that alterations in habitual sleep duration should be systematically assessed when screening for suicide risk. Objective sleep measurement methods that are easily used in clinical practice, such as actigraphy, can be important tools in the assessment and prevention of suicide risk. The identification of sleep loss or alterations of the habitual sleep duration also allows healthcare professionals to screen the cause and then propose sleep and circadian rhythms interventions to prevent suicide.

Practice Points

Total sleep time (TST) decrease:

1. is significantly associated with current suicidal ideation
2. can be easily assessed in clinical practice by non-invasive and passive devices
3. should be included in the systematic assessment of suicidal risk among other risk factors

Research Agenda

To better prevent suicide in patients with psychiatric disorders:

1. objective sleep markers are interesting using passive sensors
2. alterations of objective sleep markers could be used as therapeutic targets for chronotherapies (cognitive behavioral therapy for insomnia, imagery rehearsal therapy for nightmare disorders, Melatonin, etc.)

Acknowledgements:

We thank the authors and their teams who responded and agreed to share their data when missing: Matthieu Hein, Chun-Lei Jiang, Ran Wu, Donna Littlewood, Outi Linnaranta

References:

- [1] Suicide worldwide in 2019 n.d. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240026643> (accessed February 15, 2022).
- [2] Observatoire national du suicide | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques n.d. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/article/observatoire-national-du-suicide> (accessed April 29, 2022).
- [3] Gili M, Castellví P, Vives M, de la Torre-Luque A, Almenara J, Blasco MJ, et al. Mental disorders as risk factors for suicidal behavior in young people: A meta-analysis and systematic review of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2019;245:152–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.115>.
- [4] Kessler RC, Borges G, Walters EE. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:617–26. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.7.617>.
- [5] Chan LF, Shamsul AS, Maniam T. Are predictors of future suicide attempts and the transition from suicidal ideation to suicide attempts shared or distinct: A 12-month prospective study among patients with depressive disorders. *Psychiatry Res* 2014;220:867–73. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.055>.
- [6] Nock MK, Hwang I, Sampson N, Kessler RC, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-National Analysis of the Associations among Mental Disorders and Suicidal Behavior: Findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLOS Med* 2009;6:e1000123. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000123>.
- [7] Dong M, Wang S-B, Li Y, Xu D-D, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicidal behaviors in patients with major depressive disorder in China: A comprehensive meta-analysis. *J Affect Disord* 2018;225:32–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.043>.
- [8] Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:329–36.
- [9] Krakow B, Ribeiro JD, Ulibarri VA, Krakow J, Joiner TE. Sleep disturbances and suicidal ideation in sleep medical center patients. *J Affect Disord* 2011;131:422–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.12.001>.
- [10] Bernert RA, Joiner TE, Cukrowicz KC, Schmidt NB, Krakow B. Suicidality and sleep disturbances. *Sleep* 2005;28:1135–41. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.9.1135>.

- [11] McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R, Kimball J, Boggs N, Lasater B, et al. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep Med* 2010;11:822–7. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.004>.
- * [12] Pigeon WR, Pinguart M, Conner K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry* 2012;73:e1160-1167. <https://doi.org/10.4088/JCP.11r07586>.
- * [13] Bernert RA, Kim JS, Iwata NG, Perlis ML. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:554. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0554-4>.
- [14] Chiu H-Y, Lee H-C, Chen P-Y, Lai Y-F, Tu Y-K. Associations between sleep duration and suicidality in adolescents: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;42:119–26. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.07.003>.
- [15] Wang X, Cheng S, Xu H. Systematic review and meta-analysis of the relationship between sleep disorders and suicidal behaviour in patients with depression. *BMC Psychiatry* 2019;19:303. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2302-5>.
- * [16] Harris LM, Huang X, Linthicum KP, Bryen CP, Ribeiro JD. Sleep disturbances as risk factors for suicidal thoughts and behaviours: a meta-analysis of longitudinal studies. *Sci Rep* 2020;10:13888. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70866-6>.
- * [17] Geoffroy PA, Oquendo MA, Courtet P, Blanco C, Olfson M, Peyre H, et al. Sleep complaints are associated with increased suicide risk independently of psychiatric disorders: results from a national 3-year prospective study. *Mol Psychiatry* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0735-3>.
- [18] Shi X, Zhu Y, Wang S, Wang A, Chen X, Li Y, et al. The prospective associations between different types of sleep disturbance and suicidal behavior in a large sample of chinese college students. *J Affect Disord* 2021;279:380–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.019>.
- [19] Liu RT, Steele SJ, Hamilton JL, Do QBP, Furbish K, Burke TA, et al. Sleep and suicide: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev* 2020;81:101895. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101895>.
- [20] Geoffroy PA, Hoertel N, Etain B, Bellivier F, Delorme R, Limosin F, et al. Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: Prevalence, sociodemographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population-based study. *J Affect Disord* 2018;226:132–41. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.032>.

- [21] Nadorff MR, Nazem S, Fiske A. Insomnia symptoms, nightmares, and suicidal ideation in a college student sample. *Sleep* 2011;34:93–8. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.1.93>.
- [22] Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, Matteson SR, Pigeon WR, Jungquist CR, et al. Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behav Sleep Med* 2006;4:104–13. https://doi.org/10.1207/s15402010bsm0402_3.
- [23] Kang GE, Patriquin MA, Nguyen H, Oh H, Rufino KA, Storch EA, et al. Objective measurement of sleep, heart rate, heart rate variability, and physical activity in suicidality: A systematic review. *J Affect Disord* 2020;273:318–27. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.096>.
- [24] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Med* 2009;6:e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
- [25] Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan | SLEEP | Oxford Academic n.d. <https://academic.oup.com/sleep/article/27/7/1255/2696819> (accessed March 4, 2022).
- [26] Geoffroy PA, Scott J, Boudebessé C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:89–99. <https://doi.org/10.1111/acps.12367>.
- [27] Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalder K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull* 2016;142:969–90. <https://doi.org/10.1037/bul0000053>.
- [28] Boulos MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7:533–43. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30057-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30057-8).
- [29] Lo CK-L, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:45. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-45>.
- [30] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. *JAMA* 2000;283:2008–12. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>.

- [31] Martoni M, Bayon V, Elbaz M, Léger D. Using actigraphy versus polysomnography in the clinical assessment of chronic insomnia (retrospective analysis of 27 patients). *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2012;41:e95–100. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2011.07.019>.
- [32] Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The Role of Actigraphy in the Evaluation of Sleep Disorders. *Sleep* 1995;18:288–302. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.4.288>.
- [33] Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2018;14:1209–30. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7228>.
- [34] Viechtbauer W. Bias and Efficiency of Meta-Analytic Variance Estimators in the Random-Effects Model. *J Educ Behav Stat* 2005;30:261–93. <https://doi.org/10.3102/10769986030003261>.
- [35] Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *J Stat Softw* 2010;36:1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>.
- [36] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
- [37] Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol* 2001;54:1046–55. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00377-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00377-8).
- [38] Cb B, M M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50.
- [39] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–34. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>.
- [40] Rumble ME, McCall WV, Dickson DA, Krystal AD, Rosenquist PB, Benca RM. An exploratory analysis of the association of circadian rhythm dysregulation and insomnia with suicidal ideation over the course of treatment in individuals with depression, insomnia, and suicidal ideation. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2020;16:1311–9. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8508>.
- [41] Rumble M, Dickson D, McCall W, Krystal A, Newman J, Notermann S, et al. A preliminary report from the “rest-it” study: self-reported eveningness and actigraphic delayed sleep timing correlate with suicidal ideation in individuals with depression and insomnia. *Sleep* 2018;41:A237-A238.

- [42] Rumble M, Dickson D, Notermann S, Rosenquist P, Newman J, Case D, et al. A preliminary report for the REST-IT study: self-reported eveningness and actigraphic delayed sleep timing correlates with suicidality in depressed individuals with insomnia. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:S162-S163. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.240>.
- [43] Rumble M, McCall W, Krystal A, White K, Newman J, Case D, et al. A preliminary report from the “rest-it” study: actigraphic sleep and rest-activity indices predict suicidality in depressed individuals. *Sleep* 2015;38:A338-A339.
- [44] Zeoli I, Lanquart J-P, Wacquier B, Mungo A, Loas G, Hein M. Polysomnographic markers of suicidal ideation in untreated unipolar major depressed individuals. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol* 2021;166:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.05.001>.
- [45] Wu R, Zhong S-Y, Wang G-H, Wu M-Y, Xu J-F, Zhu H, et al. The Effect of Brief Mindfulness Meditation on Suicidal Ideation, Stress and Sleep Quality. *Arch Suicide Res Off J Int Acad Suicide Res* 2021:1–16. <https://doi.org/10.1080/13811118.2021.1982800>.
- [46] Bertrand L, Bourguignon C, Beaulieu S, Storch K-F, Linnaranta O. Suicidal Ideation and Insomnia in Bipolar Disorders: Idéation suicidaire et insomnie dans les troubles bipolaires. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2020;65:802–10. <https://doi.org/10.1177/0706743720952226>.
- [47] Littlewood DL, Kyle SD, Carter L-A, Peters S, Pratt D, Gooding P. Short sleep duration and poor sleep quality predict next-day suicidal ideation: an ecological momentary assessment study. *Psychol Med* 2019;49:403–11. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001009>.
- [48] Bernert RA, Luckenbaugh DA, Duncan WC, Iwata NG, Ballard ED, Zarate CA. Sleep architecture parameters as a putative biomarker of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2017;208:309–15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.050>.
- [49] Dolsen MR, Cheng P, Arnedt JT, Swanson L, Casement MD, Kim HS, et al. Neurophysiological correlates of suicidal ideation in major depressive disorder: Hyperarousal during sleep. *J Affect Disord* 2017;212:160–6. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.01.025>.
- [50] Bernert RA, Hom MA, Iwata NG, Joiner TE. Objectively Assessed Sleep Variability as an Acute Warning Sign of Suicidal Ideation in a Longitudinal Evaluation of Young Adults at High Suicide Risk. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e678–87. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11193>.
- [51] Ballard ED, Vande Voort JL, Bernert RA, Luckenbaugh DA, Richards EM, Niciu MJ, et al. Nocturnal Wakefulness Is Associated With Next-Day Suicidal Ideation in Major

Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2016;77:825–31.

<https://doi.org/10.4088/JCP.15m09943>.

[52] Agargun MY, Cartwright R. REM sleep, dream variables and suicidality in depressed patients. *Psychiatry Res* 2003;119:33–9. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(03\)00111-2](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(03)00111-2).

[53] Benard V, Etain B, Vaiva G, Boudebessé C, Yeim S, Benizri C, et al. Sleep and circadian rhythms as possible trait markers of suicide attempt in bipolar disorders: An actigraphy study. *J Affect Disord* 2019;244:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.054>.

[54] Lewis CF, Tandon R, Shipley JE, DeQuardo JR, Jibson M, Taylor SF, et al. Biological predictors of suicidality in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:416–20.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09883.x>.

[55] Keshavan MS, Reynolds CF, Montrose D, Miewald J, Downs C, Sabo EM. Sleep and suicidality in psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:122–5.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01498.x>.

[56] Sabo E, Reynolds CF, Kupfer DJ, Berman SR. Sleep, depression, and suicide. *Psychiatry Res* 1991;36:265–77. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90025-k](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90025-k).

[57] Grove JL, Smith TW, Carlson SE, Bryan CJ, Crowell SE, Czajkowski L, et al. Prospective association between suicide cognitions and emotional responses to a laboratory stressor: The mediating role of nightly subjective sleep quality. *J Affect Disord* 2020;265:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.060>.

[58] Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol* 1979;47:343–52. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.47.2.343>.

[59] Beck AT, Steer RA, Ranieri WF. Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. *J Clin Psychol* 1988;44:499–505. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(198807\)44:4<499::aid-jclp2270440404>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-4679(198807)44:4<499::aid-jclp2270440404>3.0.co;2-6).

[60] 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* 2011;168:1266–77. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111704>.

[61] Kales A, Rechtschaffen A, University of California LA, Brain Information Service, National Institute of Neurological Diseases and Blindness (U.S.). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: United States Government Printing Office; 1968.

- [62] Iber C, American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- [63] Lin Y-Q, Lin Z-X, Wu Y-X, Wang L, Zeng Z-N, Chen Q-Y, et al. Reduced Sleep Duration and Sleep Efficiency Were Independently Associated With Frequent Nightmares in Chinese Frontline Medical Workers During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak. *Front Neurosci* 2020;14:631025. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.631025>.
- [64] Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev* 2013;17:241–54. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2012.09.005>.
- [65] Perlis ML, Grandner MA, Brown GK, Basner M, Chakravorty S, Morales KH, et al. Nocturnal Wakefulness as a Previously Unrecognized Risk Factor for Suicide. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e726-733. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10131>.
- [66] Tubbs AS, Perlis ML, Basner M, Chakravorty S, Khader W, Fernandez F, et al. Relationship of Nocturnal Wakefulness to Suicide Risk Across Months and Methods of Suicide. *J Clin Psychiatry* 2020;81:19m12964. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12964>.
- [67] Jones BE. Arousal and sleep circuits. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2020;45:6–20. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0444-2>.
- [68] Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, Samuelsson M, Träskman-Bendz L, Guillemin GJ, et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain Behav Immun* 2015;43:110–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.07.012>.
- [69] 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* 2013;38:743–52. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.248>.
- [70] Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry* 2016;80:40–52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.014>.
- [71] Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, Bixler EO, Prolo P, Lin H-M, et al. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. *Metabolism* 2002;51:887–92. <https://doi.org/10.1053/meta.2002.33357>.

- [72] Dieperink E, Ho SB, Tetrack L, Thuras P, Dua K, Willenbring ML. Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:237–40. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2004.01.003>.
- [73] Janssen HLA, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:241–3. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(05\)80402-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(05)80402-7).
- [74] Janelidze S, Mattei D, Westrin Å, Träskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun* 2011;25:335–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.010>.
- [75] Huang M-H, Chen M-H, Chan Y-LE, Li C-T, Tsai S-J, Bai Y-M, et al. Pro-inflammatory cytokines and suicidal behavior among patients with bipolar I disorder. *J Psychiatr Res* 2021:S0022-3956(21)00679-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.11.030>.
- [76] Black C, Miller BJ. Meta-Analysis of Cytokines and Chemokines in Suicidality: Distinguishing Suicidal Versus Nonsuicidal Patients. *Biol Psychiatry* 2015;78:28–37. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.014>.
- * [77] Perlis ML, Grandner MA, Chakravorty S, Bernert RA, Brown GK, Thase ME. Suicide and sleep: Is it a bad thing to be awake when reason sleeps? *Sleep Med Rev* 2016;29:101–7. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.10.003>.
- [78] Kahn M, Sheppes G, Sadeh A. Sleep and emotions: Bidirectional links and underlying mechanisms. *Int J Psychophysiol* 2013;89:218–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.05.010>.
- [79] Watling J, Pawlik B, Scott K, Booth S, Short MA. Sleep Loss and Affective Functioning: More Than Just Mood. *Behav Sleep Med* 2017;15:394–409. <https://doi.org/10.1080/15402002.2016.1141770>.
- [80] Littlewood D, Kyle SD, Pratt D, Peters S, Gooding P. Examining the role of psychological factors in the relationship between sleep problems and suicide. *Clin Psychol Rev* 2017;54:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.03.009>.
- [81] Palagini L, Miniati M, Caruso D, Cappelli A, Massa L, Pardini F, et al. Predictors of Suicidal Ideation and Preparatory Behaviors in Individuals With Bipolar Disorder: The Contribution of Chronobiological Dysrhythmicity and Its Association With Hopelessness. *J Clin Psychiatry* 2021;82:20m13371. <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13371>.
- * [82] Porrás-Segovia A, Pérez-Rodríguez MM, López-Esteban P, Courtet P, Barrigón M ML, López-Castromán J, et al. Contribution of sleep deprivation to suicidal behaviour: A

systematic review. *Sleep Med Rev* 2019;44:37–47.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.12.005>.

[83] Kahn-Greene ET, Killgore DB, Kamimori GH, Balkin TJ, Killgore WDS. The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults. *Sleep Med* 2007;8:215–21. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.08.007>.

[84] Caldwell JA, Caldwell JL, Brown DL, Smith JK. The Effects of 37 Hours of Continuous Wakefulness On the Physiological Arousal, Cognitive Performance, Self-Reported Mood, and Simulator Flight Performance of F-117A Pilots. *Mil Psychol* 2004;16:163–81. https://doi.org/10.1207/s15327876mp1603_2.

* [85] Geoffroy PA, Tebeka S, Blanco C, Dubertret C, Le Strat Y. Shorter and longer durations of sleep are associated with an increased twelve-month prevalence of psychiatric and substance use disorders: Findings from a nationally representative survey of US adults (NESARC-III). *J Psychiatr Res* 2020;124:34–41.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.02.018>.

* [86] McCall WV, Benca RM, Rosenquist PB, Youssef NA, McCloud L, Newman JC, et al. Reducing Suicidal Ideation Through Insomnia Treatment (REST-IT): A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry* 2019;176:957–65. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030267>.

[87] Vande Voort JL, Ballard ED, Luckenbaugh DA, Bernert RA, Richards EM, Niciu MJ, et al. Antisuicidal Response Following Ketamine Infusion Is Associated With Decreased Nighttime Wakefulness in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:1068–74. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10440>.

[88] Rodrigues NB, McIntyre RS, Lipsitz O, Cha DS, Cao B, Lee Y, et al. Do sleep changes mediate the anti-depressive and anti-suicidal response of intravenous ketamine in treatment-resistant depression? *J Sleep Res* 2022;31:e13400.

<https://doi.org/10.1111/jsr.13400>.

[89] Duncan WC, Ballard ED, Zarate CA. Ketamine-Induced Glutamatergic Mechanisms of Sleep and Wakefulness: Insights for Developing Novel Treatments for Disturbed Sleep and Mood. *Handb Exp Pharmacol* 2019;253:337–58. https://doi.org/10.1007/164_2017_51.

[90] Duncan WC, Sarasso S, Ferrarelli F, Selter J, Riedner BA, Hejazi NS, et al. Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:301–11.

<https://doi.org/10.1017/S1461145712000545>.

[91] Trockel M, Karlin BE, Taylor CB, Brown GK, Manber R. Effects of cognitive behavioral therapy for insomnia on suicidal ideation in veterans. *Sleep* 2015;38:259–65. <https://doi.org/10.5665/sleep.4410>.

[92] Jernelöv S, Forsell E, Kaldo V, Blom K. Initial Low Levels of Suicidal Ideation Still Improve After Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Regular Psychiatric Care. *Front Psychiatry* 2021;12:676962. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.676962>.

Figures (3)

Figure 1. PRISMA Consort Diagram

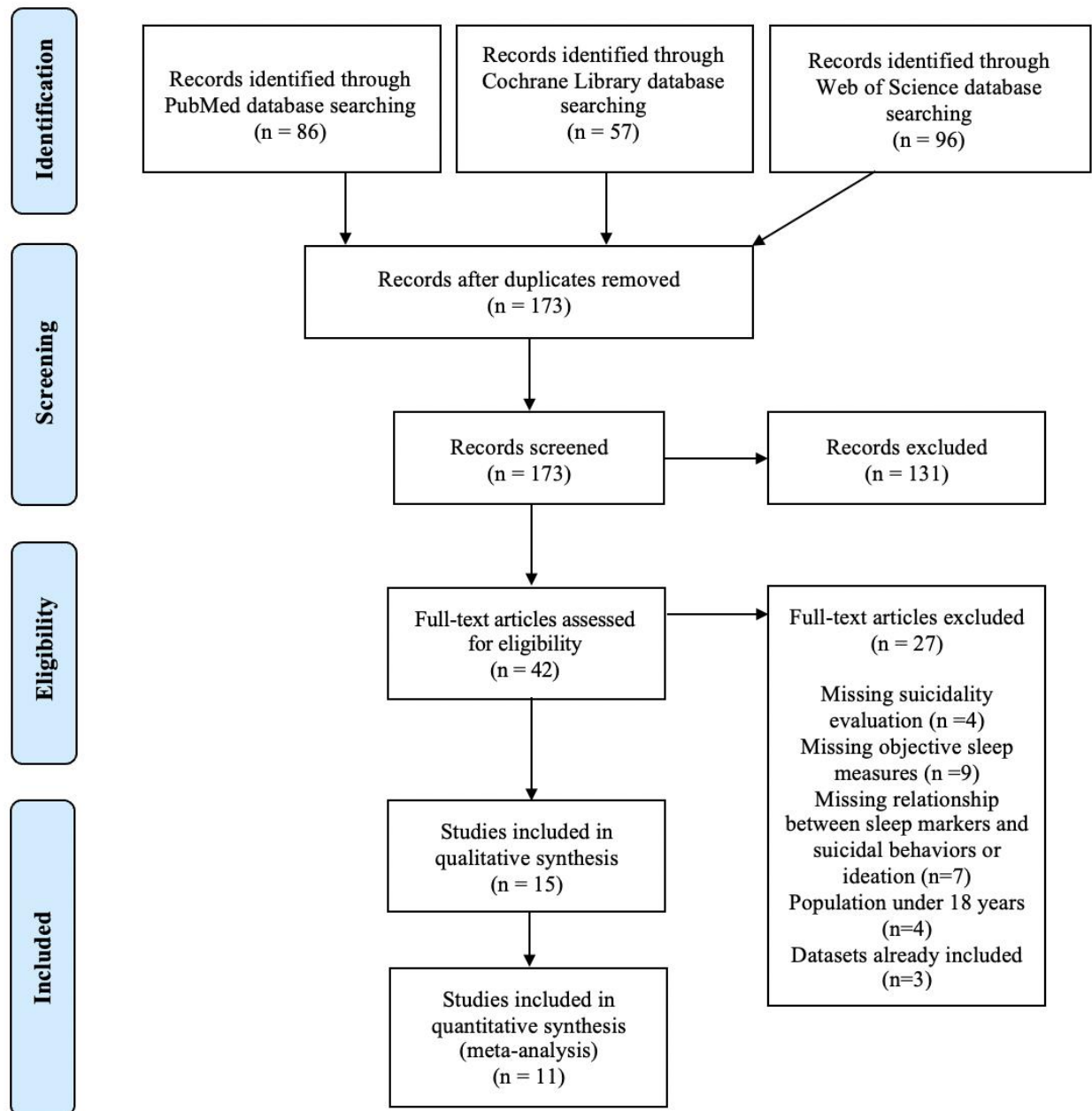


Figure 2. Forest plot of TST (min) comparison between patients with current suicidal ideations and control. Results are expressed as standardized mean deviations (SMD) and their 95% confidence intervals (95%CI).

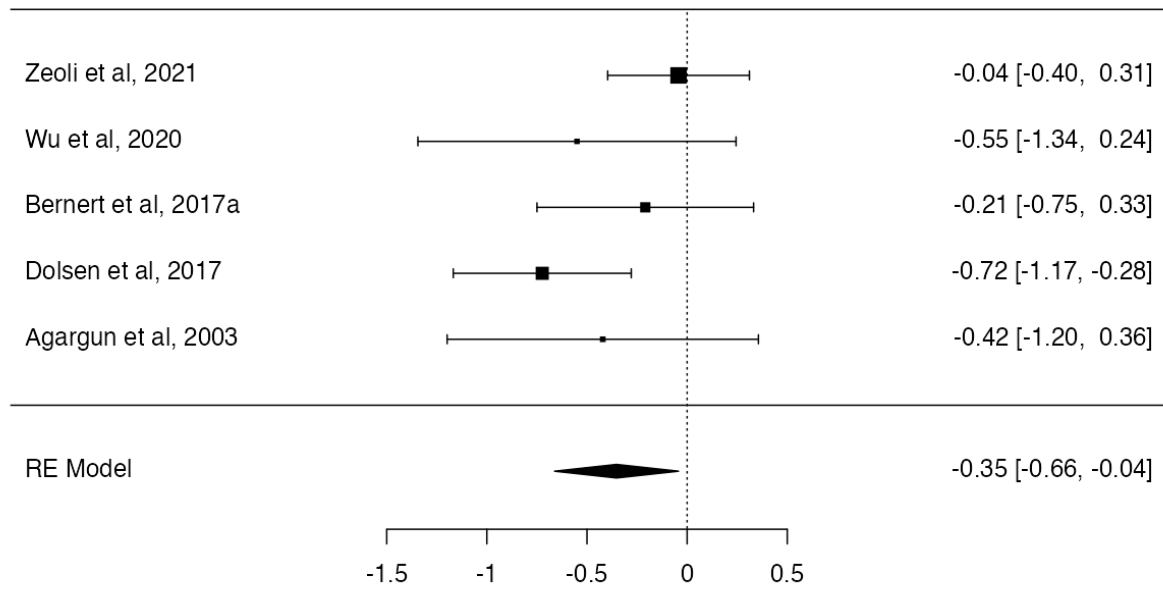
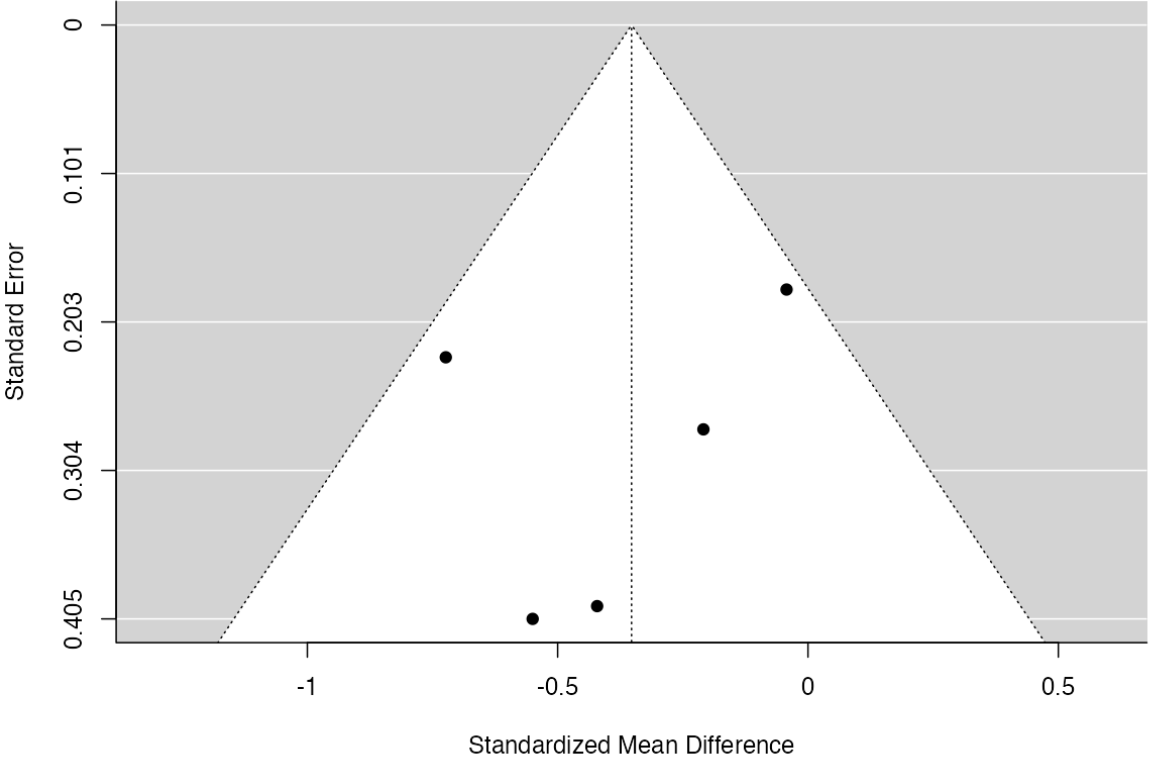


Figure 3. Funnel plot for potential publication bias of studies evaluating TST (min) between patients with current suicidal ideations and control.



Tables (3)

Table 1. Studies main characteristics and results

Study	Design	Population	Suicidal behaviors	Treatment and substance use	Objective sleep measure	Duration settings	Suicide measure	Main results
<p>Zeoli I et al, 2021 ⁴⁴</p> <p>Polysomnographic markers of suicidal ideation in untreated unipolar major depressed</p> <p><i>Belgium</i></p>	Case control study	<p>N = 190</p> <p>MDD patients with SI (N = 42, 64.3% female, 39.5 (32–49) years)</p> <p>MDD patients without SI (N = 114, 61.4% female, 41 (30–49) years)</p> <p>HC (N = 34, 41.2% female, 37.5 (34–48) years)</p>	Current SI	<p>Free of all psychotropic medications</p> <p>Free of all treatment that may affect sleep</p> <p>No past or current substance abuse</p>	<p>PSG:</p> <p>TST, SE, SOL, sleep period time, percent of NREM stages 1, 2 and SWS, REM sleep %, REM latency, REM density, WASO, number of awakenings, number of cycles</p>	<p>2 nights</p> <p>Laboratory (Night one = screening)</p>	BDI item G (score ≥ 1)	<p>↓ SWS duration in MDD patients with SI vs. HC</p> <p>↓ SWS duration and ↑ in light NREM sleep (stages 1 +2) duration in MDD patients with SI vs MDD patients without SI, after adjusting for depression severity</p>
<p>Wu R et al, 2020 ⁴⁵</p> <p>The Effect of Brief Mindfulness Meditation on Suicidal Ideation, Stress and Sleep Quality</p> <p><i>China</i></p>	Clinical trial	<p>College students with current SI but without mental illness according to DSM-IV-TR criteria (At baseline: SSI score ≥ 6)</p> <p>N = 60</p> <p>76.7% female</p>	Current SI	Unspecified	<p>Actigraphy (Philips Actiwatch-2):</p> <p>TST, SE, SOL, wake bouts</p>	<p>7 days</p> <p>Home</p>	SSI	None of the indices of sleep significantly predicted the SSI scores.

		Mean age = 19.8 ± 2.33 years (18-30 years)						
<p>Rumble ME et al, 2020 ⁴⁰</p> <p>An exploratory analysis of the association of circadian rhythm dysregulation and insomnia with suicidal ideation over the course of treatment in individuals with depression, insomnia, and suicidal ideation</p> <p>USA</p>	Clinical trial (REST-IT)	<p>Patients with MDD, insomnia patients and suicidal ideation (At baseline: SSI score ≥ 3 and C-SSRS ideation intensity score ≤ 3)</p> <p>N = 103 62% female Mean age = 40.5 ± 3. 2 years (18-65 years)</p> <p>Hx of SA (N=31)</p>	Current SI	<p>Free of all psychotropic medications for at least 1 weeks at baseline, then during 8-week double-blinded randomized control trial: zolpidem extended-release (N = 51) or placebo (N = 52)</p> <p>No current substance or alcohol abuse</p>	Actigraphy (Philips Respironics): TST, SE, SOL, start and end of sleep interval, average activity level	8 weeks Home	SSI and C-SSRS	Lower activity levels were related to greater suicidality, independent of insomnia symptoms. Delayed sleep timing was related to suicidal ideation at a trend level.
<p>Grove JL et al, 2020 ⁵⁷</p> <p>Prospective association between suicide cognitions and emotional responses to a laboratory stressor: The mediating role of nightly subjective sleep quality</p>	Case control study	<p>General population</p> <p>N = 72 66% female Mean age = 24.65 ± 6.55 years (18-45 years)</p>	<p>Recent history of SI (<1year)</p> <p>SI Hx (N= 41) No SI Hx (N = 31)</p>	Free of all psychotropic medications for at least 2 weeks	Actigraphy (MotionWatch 8): TST, fragmentation index	3 days Home	Suicide Cognitions Scale (SCS) over the past year	Suicide cognitions score was not significantly associated with actigraphy-based sleep duration or fragmentation

<i>USA</i>								
Bertrand L et al, 2020 ⁴⁶	Prospective cohort study	BD patients N = 76 49% female Mean age = 49 ± 19.75 years (18-65 years)	Current SI, lifetime history of SA SI (N=33) No SI (N=43)	Lithium (N=20), Anticonvulsants (N=48), Antipsychotics (N = 52), antidepressants (N=37). At least 2 treatments (N=56)	Actigraphy (ActivInsights®): TST, sleep onset, sleep offset, CenDI, ConDI	14 days Home	Current SI : QIDS-SR-16 Item 12, MADRS Item 10, C-SSRS History of SA: medical files, patient reported	Patients with most severe current SI showed disrupted sleep (low and variable ConDI) (not statistically significant after controlling for depressed symptoms). Patients with Hx of SA had more varied sleep (higher SD of CenDI, ConDI, sleep offset, and total sleep), and a lower ConDI
<i>Canada</i>		Hx of SA (N = 5)						

<p>Benard V et al, 2019⁵³</p> <p>Sleep and circadian rhythms as possible trait markers of suicide attempt in bipolar disorders: An actigraphy study</p> <p><i>France</i></p>	<p>Case control study</p>	<p>N = 236</p> <p>BD patients with Hx of SA (N = 57, 72% female, 47.24 ± 12.63 years)</p> <p>BD patients without Hx of SA (N = 90, 54% female, 44.77 ± 12.95 years)</p> <p>HC (N = 89, 54% female, 39.66 ± 13.37 years)</p>	<p>Lifetime history of SA</p>	<p>Antidepressant, benzodiazepine, atypical antipsychotic</p>	<p>Actigraphy (AW-7 CamNtech®): TST, SE, SOL, Mean activity score, fragmentation index, IV, L5 and M10 start hour</p>	<p>21 days Home</p>	<p>SCID</p>	<p>Earlier daily activity was independently associated with history of SA</p>
<p>Littlewood DL et al, 2019⁴⁷</p> <p>Short sleep duration and poor sleep quality predict next-day suicidal ideation: an ecological momentary assessment study</p> <p><i>UK</i></p>	<p>Longitudinal</p>	<p>MDD patients</p> <p>N = 51 67% female Mean age = 35.47 ± 12.81 years (18-65 years)</p> <p>Hx of SA (N = 36, 71%)</p>	<p>Current SI</p>	<p>Antidepressant (N = 34)</p>	<p>Actigraphy (PRO-Diary actigraph watch, CamNtech®): TST, SE, SOL</p>	<p>7 days Home</p>	<p>SSI</p>	<p>Significant correlation between shorter TST and higher next-day SI</p>
<p>Bernert RA et al, 2017a⁴⁸</p> <p>Sleep architecture parameters as a</p>	<p>Case control study (Pretreatment phase in a clinical trial)</p>	<p>Patients with current treatment resistant major depressive episode</p>	<p>Current SI (N=31) No SI (N=23)</p>	<p>Free of all psychotropic medications for at least 2 weeks, except Lithium</p>	<p>PSG: TST, SE, REM latency, WASO, REM %, duration of</p>	<p>2 nights Laboratory (Night one = screening)</p>	<p>HDRS Question 3 (score ≥1)</p>	<p>Current SI was associated with 1) significantly lower SWS duration, 2) more WASO,</p>

putative biomarker of suicidal ideation in treatment-resistant depression <i>USA</i>		N = 54 50% female Mean age = 46.1 ± 12.5 years (18-65 years) MDD (N=30) BD (N=24) Hx of SA (40.7%)		or Depakote among BD patients No alcohol use during sleep study	NREM stages 1-4			and 3) significantly lower SE, after adjusting for the severity of depression
Dolsen MR et al, 2017 ⁴⁹ Neurophysiological correlates of suicidal ideation in major depressive disorder: Hyperarousal during sleep <i>USA</i>	Case control study	MDD patients N = 84 64% female Mean age = 26.6 years	Current SI High SI (N=37) Low SI (N=47)	Free of psychiatric or sleep medications for at least 2 weeks No alcohol use during sleep study	PSG, Power Spectral Analysis (PSA): absolute and relative spectral power for each frequency band	2 nights Laboratory (Night one = screening)	QIDS SR item 12 (score ≥1)	High SI were associated to 1) increased fast frequency activity, 2) decreased delta activity, and 3) higher ratio of alpha to delta sleep, after adjusting for age, sex, depression, and insomnia symptoms.
Bernert RA et al, 2017b ⁵⁰ Objectively assessed sleep variability as an acute warning sign of suicidal ideation in a longitudinal evaluation of high suicide risk young adults	Longitudinal	Young adults screened for high suicide risk (history of SA, recent SI ≤ 6 months) N = 50 71% female Mean age = 19.2 ± 1.4 years Hx of SA (N = 48)	Current SI	N= 9 (Antidepressant, anxiolytics, antipsychotics, mood stabilizers) AUDIT >7 (N=28)	Actigraphy (Actiwatch Respironics): TST, SE, SOL, WASO, sleep variability, sleep onset and offset, average bedtime, wake time, time in bed, nap and	21 days Home	BSS and Pierce SIS	Significant correlation between TST and sleep variability and changes in BSS for SI between baseline and 7-day follow-up. Significant correlation between sleep variability and changes in BSS for SI between

<i>USA</i>					sleep interval frequency.			baseline and 21-day follow-up
Ballard ED et al, 2016 ⁵¹ Nocturnal wakefulness is associated with next-day suicidal ideation in major depressive disorder and bipolar disorder <i>USA</i>	Case control study	Patients with treatment-resistant depression N = 65 54% female Mean age = 43.8 ± 12.7 years (18-65 years) MDD (N=41) BD (N=24) Hx of SA (N=27)	Current SI SI (N=39) No SI (N=26)	Free of all psychotropic medications for at least 2 weeks, except Lithium or Depakote among BD patients No alcohol use during sleep study	PSG: TST, SE, WASO, Nocturnal wakefulness by hour	1 night Laboratory	HDRS Question 3 (score ≥1) and MADRS Question 10 (score ≥1) and SSI	Nocturnal wakefulness between 4am and 4:59am was significantly associated with next-day SI
Agargun MY et al, 2003 ⁵² REM sleep, dream variables and suicidality in depressed patients <i>Turkey</i>	Case control study	MDD Patients with a recent stressful life experience N = 26 62% female Adults (mean age unspecified)	Current SI SI (N=13) No SI (N=13)	No treatments No current substance or alcohol abuse	PSG: TST, SE, REM latency, REM %, number of REM periods, SWS %, Duration of SWS	3 nights Laboratory	BDI item 9 (score ≥1) or HDRS Question 3 (score ≥1)	↓ REM latency and ↑ REM percent in suicidal MDD patients vs. non suicidal patients
Lewis CF et al, 1996 ⁵⁴ Biological predictors of suicidality in schizophrenia	Cross sectional	Patients with schizophrenia N = 96 31% female Mean age = 29 ± 9.2 years	Lifetime history of SI and/or SA	Free of all psychotropic medications for at least 2 weeks	PSG: TST, SOL, time and percentage of sleep spent in NREM stages 1 to 4 and REM, REM latency,	2 nights Hospital (Night one = screening)	Review of clinical and research records	↑ total REM time and ↑ REM activity in patients with Hx of SB vs. no Hx of SB

USA			Group 1 no Hx SI or SA (N=36) Group 2 Hx of SI but no Hx of SA (N=38) Group 3 Hx of SA (N=22)	No current substance or alcohol abuse	activity and density.			
Keshavan MS et al, 1994 ⁵⁵ Sleep and suicidality in psychotic patients USA	Case control study	Patients with schizophrenia/schizoaffective disorder N = 39 Hx of SI and/or SA (N = 19, 58% female, 30.6 ± 7.7 years) No Hx of SI or SA (N = 20, 40% female, 32.3 ± 8.6 years)	Lifetime history of SI and/or SA	Free of all psychotropic medications for at least 2 weeks	Sleep EEG+ EOG + EMG: number of REM periods, REM latency, total REM time, total REM activity, total REM density	2 nights Hospital	Review of medical records	↑ total REM time and ↑ REM activity (first REM period and whole night) in patients with Hx of SB vs. no Hx of SB
Sabo E et al, 1991 ⁵⁶ Sleep, depression and suicide USA	Cross sectional	N = 63 MDD patients with Hx of SA (N = 21, 71% female, 39.3 ± 11.6 years)	Lifetime history of SA	Free of all psychotropic medications for at least 2 weeks	Sleep EEG + EOG + EMG: total recording period, TST, SE, SOL, late-night delta counts, percentage of	1 night Laboratory or hospital	SADS-L (score ≥3 On the item measuring suicidal intent and score ≥ 4 on the item	↑ Sleep latency, ↓ Sleep efficiency and fewer late-night delta counts in patients with Hx of SA vs. HC ↑ REM time and activity in period 2, and more delta wave counts

		MDD patients without Hx of SA (N = 21, 71% female, 39.4 ± 12.3 years)			NREM stages 1 to 4, REM time, number of REM periods, REM sleep %, REM sleep activity, Minimum REM latency, REM density, REM intensity		measuring medical threat)	in NREM stage 4 in patients with Hx of SA vs. no Hx of SA
		HC (N = 21, 71% female, 39.3 ± 11.4 years)						

Abbreviations: BD = bipolar disorder, BDI = Beck depressive inventory, BSS = Beck scale for suicide ideation, CenDI = Center of daily inactivity, ConDI = Consolidation of daily inactivity, C-SSRS = Columbia suicide severity rating scale, HC = healthy controls, HDRS = Hamilton depression rating scale, Hx = history, IS = interdaily stability, IV = intradaily variability, L5 = least 5, M10 = most 10, MADRS = Montgomery-Asberg depression rating scale, MDD = major depressive disorder, NREM sleep = non rapid eye movement sleep, Pierce SIS = Pierce suicidal intent scale, QIDS-SR = quick inventory of depressive symptomatology self-report, REM sleep = rapid eye movement sleep, SA = suicide attempt, SB = suicidal behaviors, SCID = structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, SE = sleep efficiency, SI = suicidal ideation, SSI = scale for suicide ideation (self-report version), SOL = sleep onset latency, SWS = slow-wave sleep, TST = total sleep time, WASO = wake after sleep onset

Table 2. Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analysis

Cohort studies	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts		Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Adequacy of follow up of cohorts
					Study control for gender	Study control for age			
Zeoli I et al, 2021 ⁴⁴	★	★	★	★			★	★	★
Grove JL et al, 2020 ⁵⁷		★	★				★	★	★

Bertrand L et al, 2020 ⁴⁶	★	★	★			★	★	★	★
Benard V et al, 2019 ⁵³		★	★		★		★	★	★
Littlewood DL et al, 2019 ⁴⁷	★	★	★	★			★	★	★
Bernert RA et al, 2017a ⁴⁸	★	★	★	★	★		★	★	★
Dolsen MR et al, 2017 ⁴⁹	★	★	★	★	★	★		★	★
Bernert RA et al, 2017b ⁵⁰	★	★	★				★	★	★
Ballard ED et al, 2016 ⁵¹	★		★		★	★	★	★	★
Agargun MY et al, 2003 ⁵²		★	★	★				★	★
Lewis CF et al, 1996 ⁵⁴		★	★	★	★	★	★	★	★
Keshavan MS et al, 1994 ⁵⁵		★	★	★			★	★	★
Sabo E et al, 1991 ⁵⁶	★	★	★		★	★	★	★	★

A study awarded a maximum of one star per cell. Presence of star (★) mean low risk of bias for the variable considered (at least one point awarded)

Table 3. Total Sleep Time (min) and moderators value by included studies.

Study	Current SI			No current SI			Moderators		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	Female (%)	Age in years (mean)	Baseline score (mean)

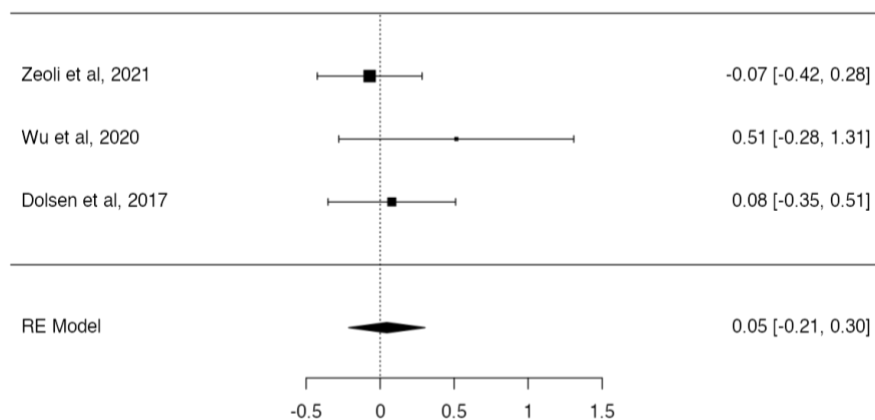
Zeoli I et al, 2021 ⁴⁴	42	388.4	66.5	114	391.6	77.1	58,4	40.04	15
Wu R et al, 2020 ⁴⁵	7	368	53	53	391	39.7	76,7	19.8	-
Bernert RA et al, 2017a ⁴⁸	31	357.6	64.8	23	372	72	50	46.1	21.3
Dolsen MR et al, 2017 ⁴⁹	37	410.6	35.2	47	434.9	31.7	64	26.6	13.93
Agargun MY et al, 2003 ⁵²	13	394.3	31.1	13	406.4	24.1	62	-	18

Supplemental Material (2)

Figure S1. Forest plot and comparison between current suicidal ideation versus no current suicidal ideation by outcome. Results are expressed as standardized mean deviations (SMD) and their 95% confidence intervals (95%CI).

a. Outcome: SOL (min)

Study	Current SI			No current SI		
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD
Zeoli et al, 2021	42	34.2	32.2	114	36.6	34.1
Wu et al, 2020	7	27	20.7	53	19.7	13
Dolsen et al, 2017	37	10.4	8.8	47	9.7	8.8

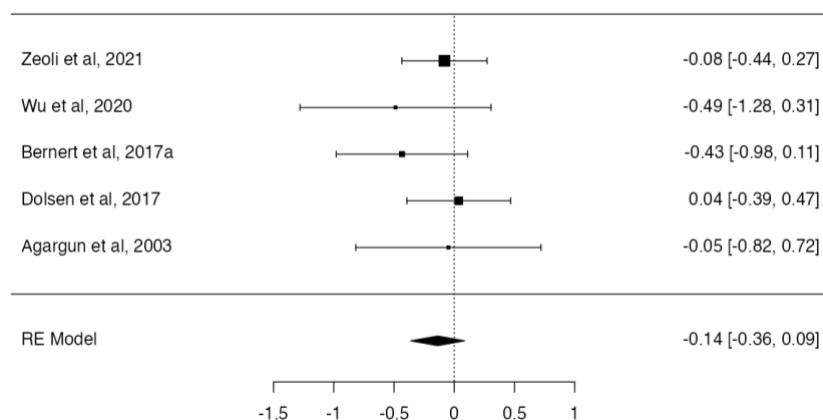


RE model: The observed standardized mean differences ranged from -0.0711 to 0.5149, with the majority of estimates being positive (67%). the average outcome did not differ significantly from zero ($z = 0.3418$, $p = \mathbf{0.7325}$)

Heterogeneity: $Q(2) = 1.7836$, $p = 0.4099$, $\tau^2 = 0.0000$, $I^2 = 0.0003\%$

b. Outcome: SE (%)

Study	Current SI			No current SI		
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD
Zeoli et al, 2021	42	78	9.6	114	79	13.1
Wu et al, 2020	7	81.7	4.92	53	84.2	5.08
Bernert et al, 2017a	31	85.21	12.95	23	90.33	9.57
Dolsen et al, 2017	37	93.7	5.7	47	93.5	4.8
Agargun et al, 2003	13	93	80	13	96	30

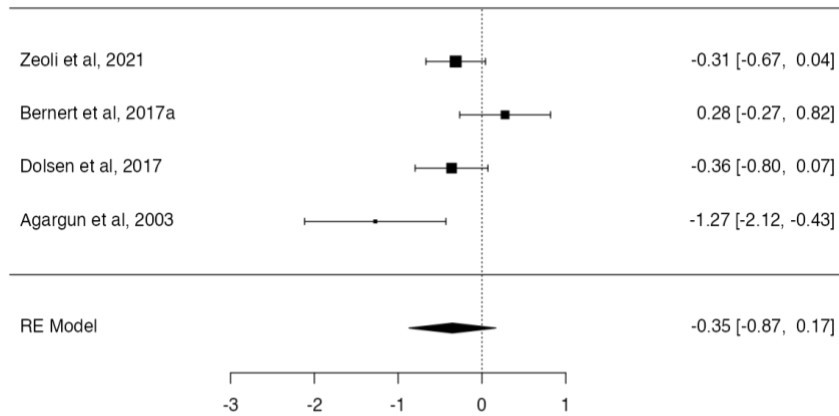


RE model: The observed standardized mean differences ranged from -0.4873 to 0.0380, with the majority of estimates being negative (80%), the average outcome did not differ significantly from zero ($z = -1.2073$, $p = 0.2273$)

Heterogeneity: $Q(4) = 2.6650$, $p = 0.6153$, $\tau^2 = 0.0000$, $I^2 = 0.0000\%$

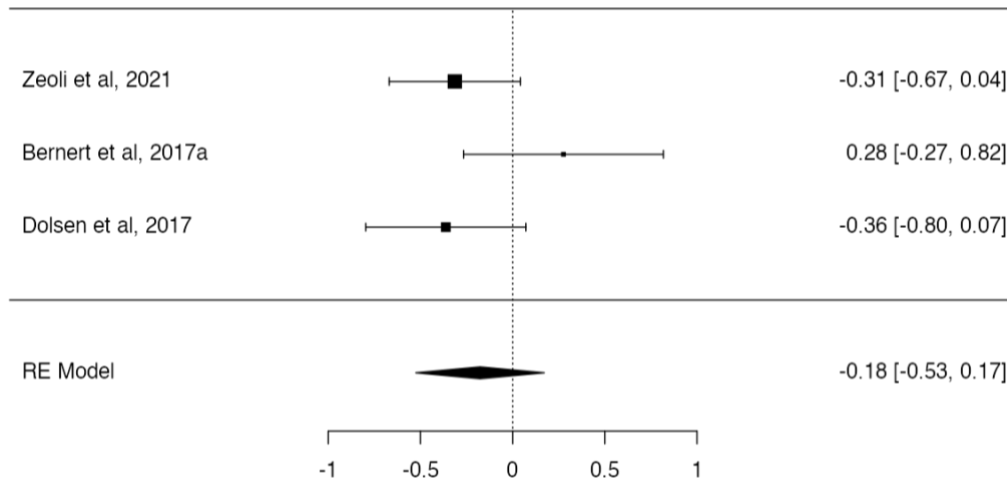
c. Outcome: REM latency (min)

Study	Current SI			No current SI		
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD
Zeoli et al, 2021	42	70.6	33.4	114	86.9	56.9
Bernert et al, 2017a	31	73.44	57.12	23	57.78	54.47
Dolsen et al, 2017	37	74.9	31.0	47	87.3	36.0
Agargun et al, 2003	13	56.6	18.8	13	127.1	73.5



RE model: The observed standardized mean differences ranged from -1.2726 to 0.2755, with the majority of estimates being negative (75%). The average outcome did not differ significantly from zero ($z = -1.3327$, $p = \mathbf{0.1826}$).
Heterogeneity: $Q(3) = 9.5271$, $p = 0.0230$, $\tau^2 = 0.2047$, $I^2 = 76.2383\%$

d. Outcome: REM latency (min) after removing outlier (Agargun et al, 2003)



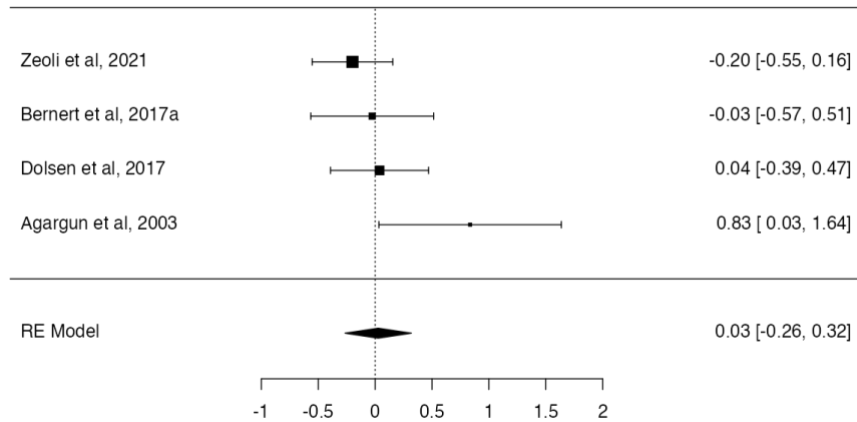
The observed standardized mean differences ranged from -0.3625 to 0.2755, with the majority of estimates being negative (67%). The estimated average standardized mean difference based on the random-effects model was $\hat{\mu} = -0.1769$ (95% CI: -0.5256 to 0.1719)

The average outcome did not differ significantly from zero (**p = 0.320**).

Heterogeneity: $Q(2) = 3.8846$, $p = 0.1434$, $\tau^2 = 0.0453$, $I^2 = 47.6801\%$

e. Outcome : REM percent (%)

Study	Current SI			No current SI		
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD
Zeoli et al, 2021	42	17.8	5.2	114	18.9	5.6
Bernert et al, 2017a	31	21.02	7.77	23	21.24	9.16
Dolsen et al, 2017	37	24.2	4.3	47	24.0	5.6
Agargun et al, 2003	13	22.6	5.9	13	17.6	5.7



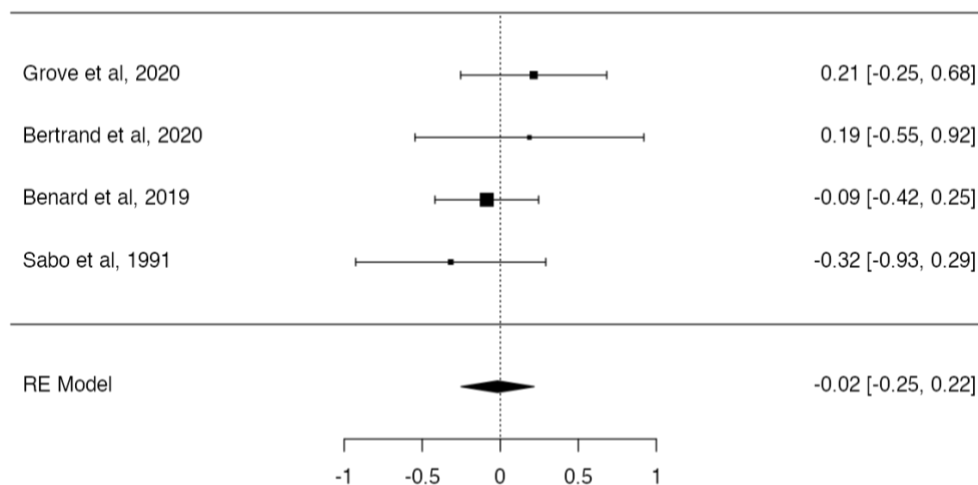
RE model: the observed standardized mean differences ranged from -0.1992 to 0.8347, with the majority of estimates being negative (50%). The average outcome did not differ significantly from zero ($z = 0.1812$, $p = \mathbf{0.8562}$).

Heterogeneity: $Q(3) = 5.4131$, $p = 0.1439$, $\tau^2 = 0.0266$, $I^2 = 29.9173\%$

Figure S2. Forest plot and comparison between history of suicide attempt versus no history of suicide attempt by outcome. Results are expressed as standardized mean deviations (SMD) and their 95% confidence intervals (95%CI).

a. Outcome : TST (min)

Study	Hx of SA			No Hx of SA		
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD
Grove et al, 2020	41	403.82	74.35	31	389.41	54.51
Bertrand et al, 2020	8	361.8	105.4	68	348	69
Benard et al, 2019	57	484.72	59.45	90	490.07	62.87
Sabo et al, 1991	21	335	92.5	21	358.3	42.6

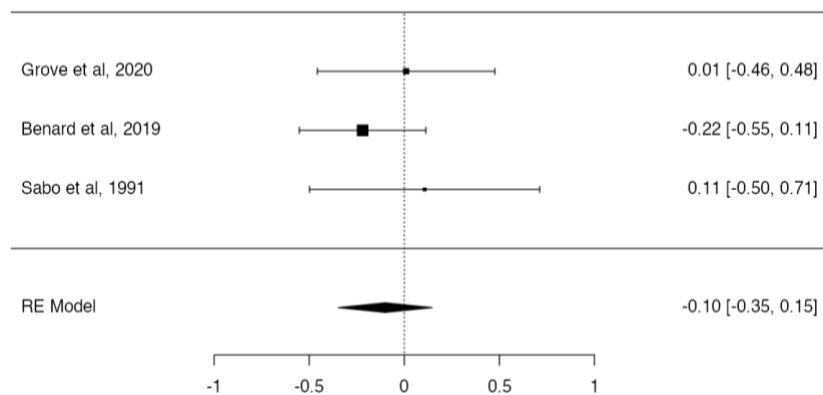


RE model: The observed standardized mean differences ranged from -0.3175 to 0.2141, with the majority of estimates being negative (50%). The average outcome did not differ significantly from zero ($z = -0.1452$, $p = 0.8846$).

Heterogeneity: $Q(3) = 2.3379$, $p = 0.5053$, $\tau^2 = 0.0000$, $I^2 = 0.0000\%$

b. Outcome : WASO (min)

Study	Hx of SA			No Hx of SA		
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD
Grove et al, 2020	41	25.2	11.6	31	25.09	10.92
Benard et al, 2019	57	51.4	20.99	90	56.78	26.32
Sabo et al, 1991	21	50.9	97.0	21	42.7	43.5



RE model: the observed standardized mean differences ranged from -0.2193 to 0.1070, with the majority of estimates being positive (67%). The average outcome did not differ significantly from zero ($z = -0.7972$, $p = \mathbf{0.4253}$).
Heterogeneity: $Q(2) = 1.1558$, $p = 0.5611$, $\tau^2 = 0.0000$, $I^2 = 0.0000\%$

Appendix: keywords equations

Search on Pubmed used the following keywords equation: ("actigraphy" OR "accelerometer" OR "polysomnography" or "nocturnal electroencephalography" or "sleep architecture") AND ("suicide" OR "suicidal ideation" OR "suicidal behaviour"). Search on Cochrane used the following keywords equation: "actigraphy" OR "accelerometer" OR "polysomnography" OR "nocturnal electroencephalography" OR "sleep architecture" in Title Abstract Keyword AND "suicide" OR "suicidal ideation" OR "suicidal behaviour" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched). Search on Web of Science used the following keywords equation: (ALL=("actigraphy") OR ALL=("accelerometer") OR ALL=("polysomnography") OR ALL=("nocturnal electroencephalography") OR ALL=("sleep architecture")) AND (ALL=("suicide") OR ALL=("suicidal ideation") OR ALL=("suicidal behaviour")).

For all

Conclusion et perspectives

Cette étude confirme qu'une diminution de la durée totale du sommeil est associée de façon significative à la présence d'idées suicidaires, et apparaît en être le meilleur facteur prédictif. Ces résultats suggèrent qu'une altération de la durée habituelle de sommeil devrait être recherchée de façon systématique lors du dépistage du risque suicidaire.

Les dispositifs de mesures objectives du sommeil facilement utilisables en pratique clinique, comme l'actimétrie, peuvent être des outils importants dans l'évaluation et dans la prévention du risque suicidaire. L'identification précoce chez un patient d'une diminution de la durée de sommeil ou d'une altération de sa durée habituelle doit également permettre aux professionnels de santé d'en identifier la cause puis de proposer des thérapies ciblées sur le sommeil, afin de prévenir le suicide.

Bibliographie

1. WHO [En ligne]. WHO | Suicide data [cité le 16 janvier 2017]. Disponible: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/
2. [En ligne]. Observatoire national du suicide [cité le 29 avril 2022]. Disponible: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/article/observatoire-national-du-suicide>
3. Gili M, Castellví P, Vives M, de la Torre-Luque A, Almenara J, Blasco MJ, et al. Mental disorders as risk factors for suicidal behavior in young people: A meta-analysis and systematic review of longitudinal studies. *J Affect Disord.* 2019;245:152-62. DOI: 10.1016/j.jad.2018.10.115
4. Kessler RC, Borges G, Walters EE. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(7):617-26. DOI: 10.1001/archpsyc.56.7.617
5. Nock MK, Hwang I, Sampson N, Kessler RC, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-National Analysis of the Associations among Mental Disorders and Suicidal Behavior: Findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLOS Med. Public Library of Science;* 2009;6(8):e1000123. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000123
6. Krakow B, Ribeiro JD, Ulibarri VA, Krakow J, Joiner TE. Sleep disturbances and suicidal ideation in sleep medical center patients. *J Affect Disord.* 2011;131(1-3):422-7. DOI: 10.1016/j.jad.2010.12.001
7. Bernert RA, Joiner TE, Cukrowicz KC, Schmidt NB, Krakow B. Suicidality and sleep disturbances. *Sleep.* 2005;28(9):1135-41. DOI: 10.1093/sleep/28.9.1135
8. McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R, Kimball J, Boggs N, Lasater B, et al. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep Med.* 2010;11(9):822-7. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.04.004
9. Pigeon WR, Piquart M, Conner K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(9):e1160-1167. DOI: 10.4088/JCP.11r07586
10. Bernert RA, Kim JS, Iwata NG, Perlis ML. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(3):554. DOI: 10.1007/s11920-015-0554-4
11. Chiu H-Y, Lee H-C, Chen P-Y, Lai Y-F, Tu Y-K. Associations between sleep duration and suicidality in adolescents: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;42:119-26. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.07.003
12. Harris LM, Huang X, Linthicum KP, Bryen CP, Ribeiro JD. Sleep disturbances as risk factors for suicidal thoughts and behaviours: a meta-analysis of longitudinal studies. *Sci Rep.* 2020;10(1):13888. DOI: 10.1038/s41598-020-70866-6

13. Liu RT, Steele SJ, Hamilton JL, Do QBP, Furbish K, Burke TA, et al. Sleep and suicide: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev.* 2020;81:101895. DOI: 10.1016/j.cpr.2020.101895
14. Geoffroy PA, Oquendo MA, Courtet P, Blanco C, Olfson M, Peyre H, et al. Sleep complaints are associated with increased suicide risk independently of psychiatric disorders: results from a national 3-year prospective study. *Mol Psychiatry.* 2020; DOI: 10.1038/s41380-020-0735-3
15. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004;27(7):1255-73. DOI: 10.1093/sleep/27.7.1255
16. Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Putkonen P, Langinvainio H. Genetic and environmental determination of human sleep. *Sleep.* 1983;6(3):179-85. DOI: 10.1093/sleep/6.3.179
17. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron.* 2010;68(6):1023-42. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.11.032
18. Kornmann B. L'horloge circadienne centrale et les horloges périphériques - Décentralisation et contrôle hiérarchique. *médecine/sciences. EDK;* 2007;23(4):349-50. DOI: 10.1051/medsci/2007234349
19. Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms.* 1999;14(6):557-68. DOI: 10.1177/074873099129000894
20. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol.* 2004;73(6):379-96. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2004.06.004
21. Rawashdeh O, Maronde E. The hormonal Zeitgeber melatonin: role as a circadian modulator in memory processing. *Front Mol Neurosci.* 2012;5:27. DOI: 10.3389/fnmol.2012.00027
22. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
23. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297-307. DOI: 10.1016/s1389-9457(00)00065-4
24. Martoni M, Bayon V, Elbaz M, Léger D. Using actigraphy versus polysomnography in the clinical assessment of chronic insomnia (retrospective analysis of 27 patients). *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2012;41(3 Pt 1):e95-100. DOI: 10.1016/j.lpm.2011.07.019
25. Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The Role of Actigraphy in the Evaluation of Sleep Disorders. *Sleep.* 1995;18(4):288-302. DOI: 10.1093/sleep/18.4.288
26. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake

- Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2018;14(7):1231-7. DOI: 10.5664/jcsm.7230
27. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10024):1227-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00234-2
 28. Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(7):E1425. DOI: 10.3390/ijerph15071425
 29. Ambar Akkaoui M, Chan-Chee C, Laaidi K, Fifre G, Lejoyeux M, Vaiva G, et al. Seasonal changes and decrease of suicides and suicide attempts in France over the last 10 years. *Sci Rep.* 2022;12:8231. DOI: 10.1038/s41598-022-12215-3
 30. Bostwick JM, Pabbati C, Geske JR, McKean AJ. Suicide Attempt as a Risk Factor for Completed Suicide: Even More Lethal Than We Knew. *Am J Psychiatry.* 2016;173(11):1094-100. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15070854
 31. Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med.* 2002;136(4):302-11. DOI: 10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00010
 32. Chan LF, Shamsul AS, Maniam T. Are predictors of future suicide attempts and the transition from suicidal ideation to suicide attempts shared or distinct: A 12-month prospective study among patients with depressive disorders. *Psychiatry Res.* 2014;220(3):867-73. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.08.055
 33. Hubers A a. M, Moaddine S, Peersmann SHM, Stijnen T, van Duijn E, van der Mast RC, et al. Suicidal ideation and subsequent completed suicide in both psychiatric and non-psychiatric populations: a meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018;27(2):186-98. DOI: 10.1017/S2045796016001049
 34. Bernert RA, Hom MA, Roberts LW. A Review of Multidisciplinary Clinical Practice Guidelines in Suicide Prevention: Toward an Emerging Standard in Suicide Risk Assessment and Management, Training and Practice. *Acad Psychiatry J Am Assoc Dir Psychiatr Resid Train Assoc Acad Psychiatry.* 2014;38(5):585-92. DOI: 10.1007/s40596-014-0180-1
 35. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2012;27(2):129-41. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2011.06.003
 36. Patterson WM, Dohn HH, Bird J, Patterson GA. Evaluation of suicidal patients: the SAD PERSONS scale. *Psychosomatics.* 1983;24(4):343-5, 348-9. DOI: 10.1016/S0033-3182(83)73213-5
 37. 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.* American Psychiatric Publishing; 2011;168(12):1266-77. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10111704

38. Pirkis J, Blood RW. Suicide and the media. Part I: Reportage in nonfictional media. *Crisis*. 2001;22(4):146-54. DOI: 10.1027//0227-5910.22.4.146
39. Luoma JB, Martin CE, Pearson JL. Contact with mental health and primary care providers before suicide: a review of the evidence. *Am J Psychiatry*. 2002;159(6):909-16. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.6.909
40. Malik S, Kanwar A, Sim LA, Prokop LJ, Wang Z, Benkhadra K, et al. The association between sleep disturbances and suicidal behaviors in patients with psychiatric diagnoses: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:18. DOI: 10.1186/2046-4053-3-18
41. Liu J-W, Tu Y-K, Lai Y-F, Lee H-C, Tsai P-S, Chen T-J, et al. Associations between sleep disturbances and suicidal ideation, plans, and attempts in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2019;42(6):zsz054. DOI: 10.1093/sleep/zsz054
42. Wang X, Cheng S, Xu H. Systematic review and meta-analysis of the relationship between sleep disorders and suicidal behaviour in patients with depression. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):303. DOI: 10.1186/s12888-019-2302-5
43. Geoffroy PA, Hoertel N, Etain B, Bellivier F, Delorme R, Limosin F, et al. Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: Prevalence, sociodemographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population-based study. *J Affect Disord*. 2018;226:132-41. DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.032
44. Nadorff MR, Nazem S, Fiske A. Insomnia symptoms, nightmares, and suicidal ideation in a college student sample. *Sleep*. 2011;34(1):93-8. DOI: 10.1093/sleep/34.1.93
45. Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, Matteson SR, Pigeon WR, Jungquist CR, et al. Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behav Sleep Med*. 2006;4(2):104-13. DOI: 10.1207/s15402010bsm0402_3
46. DSM Library [En ligne]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [cité le 13 juin 2022]. Disponible: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>
47. Swart ML, van Schagen AM, Lancee J, van den Bout J. Prevalence of nightmare disorder in psychiatric outpatients. *Psychother Psychosom*. 2013;82(4):267-8. DOI: 10.1159/000343590
48. Sandman N, Valli K, Kronholm E, Ollila HM, Revonsuo A, Laatikainen T, et al. Nightmares: Prevalence among the Finnish General Adult Population and War Veterans during 1972-2007. *Sleep*. 2013;36(7):1041-50. DOI: 10.5665/sleep.2806
49. Shi X, Zhu Y, Wang S, Wang A, Chen X, Li Y, et al. The prospective associations between different types of sleep disturbance and suicidal behavior in a large sample of chinese college students. *J Affect Disord*. 2021;279:380-7. DOI: 10.1016/j.jad.2020.10.019
50. Tanskanen A, Tuomilehto J, Viinamäki H, Vartiainen E, Lehtonen J, Puska P. Nightmares as predictors of suicide. *Sleep*. 2001;24(7):844-7.
51. Chew KS, McCleary R. The spring peak in suicides: a cross-national analysis. *Soc Sci*

Med 1982. 1995;40(2):223-30. DOI: 10.1016/0277-9536(94)e0070-9

52. Massing W, Angermeyer MC. The monthly and weekly distribution of suicide. Soc Sci Med 1982. 1985;21(4):433-41. DOI: 10.1016/0277-9536(85)90223-0
53. Ajdacic-Gross V, Bopp M, Sansossio R, Lauber C, Gostynski M, Eich D, et al. Diversity and change in suicide seasonality over 125 years. J Epidemiol Community Health. BMJ Publishing Group Ltd; 2005;59(11):967-72. DOI: 10.1136/jech.2004.030981
54. Rockwell DA, Winget CM, Rosenblatt LS, Higgins EA, Hetherington NW. Biological aspects of suicide: circadian disorganization. J Nerv Ment Dis. 1978;166(12):851-8. DOI: 10.1097/00005053-197812000-00004

Table des figures

FIGURE 1 : TEMPS DE SOMMEIL MOYEN ET TEMPS DE SOMMEIL CONSEILLE PAR TRANCHE D'AGE.....	16
FIGURE 2 : INFOGRAPHIE ILLUSTRANT UN HYPNOGRAMME	17
FIGURE 3 : MODELE DU « FLIP FLOP SWITCH » DE LA TRANSITION VEILLE – SOMMEIL	18
FIGURE 4 : REGULATION DES RYTHMES CIRCADIENS.....	19
FIGURE 5 : REGULATION DES RYTHMES VEILLE-SOMMEIL PAR LES PROCESSUS HOMEOSTATIQUE (TRAIT PLEIN) ET CIRCADIEN (TRAIT POINTILLE)	20
FIGURE 6 : EXEMPLE DE TRACE DE POLYSOMNOGRAPHIE LORS DU STADE DE SOMMEIL PARADOXAL MONTRANT UNE ACTIVITE CEREBRALE RAPIDE AVEC DES RYTHMES MIXTES ET DES FIGURES « EN DENTS DE SCIE », DES MOUVEMENTS OCULAIRES EN OPPOSITION DE PHASE, ET UNE ATONIE MUSCULAIRE.....	22
FIGURE 7 : EXEMPLE DE TRACE DE POLYSOMNOGRAPHIE LORS DU STADE DE SOMMEIL LENT PROFOND (N3) MONTRANT UNE FREQUENCE CARDIAQUE REGULIERE, UNE FREQUENCE RESPIRATOIRE REGULIERE, ET DES MOUVEMENTS RESPIRATOIRES AMPLES ET REGULIERS.....	22
FIGURE 8 : EXEMPLE D'ACTOGRAMME MONTRANT UNE HYPERSOMNIE AVEC TEMPS DE SOMMEIL ALLONGE (TTS = 11H30) DANS UN CONTEXTE D'EDC.....	25
FIGURE 9 : EXEMPLE D'ACTOGRAMME D'UN SYNDROME DE RETARD DE PHASE	25
FIGURE 10 : EXEMPLE D'ACTOGRAMME MONTRANT UN SOMMEIL POLYPHASIQUE.....	25
FIGURE 11 : EXEMPLE D'ACTOGRAMME MONTRANT UNE FRAGMENTATION DE SOMMEIL IMPORTANTE (INDICE DE FRAGMENTATION = 35.7, N<20). PATIENT SE PLAIGNANT DE SOMMEIL AGITE ET D'HYPERONIRISME (« TROP DE REVES »).	25
FIGURE 12 : TAUX BRUTS DE MORTALITE PAR SUICIDE EN EUROPE EN 2018 SELON LE PAYS ET LE GENRE (NOMBRE DE DECES POUR 100 000 HABITANTS).....	27
FIGURE 13 : NOMBRE DE TENTATIVES DE SUICIDE PAR MOIS EN FRANCE SELON L'ANNEE	34
FIGURE 14 : NOMBRE DE SUICIDES PAR MOIS EN FRANCE SELON L'ANNEE	34
FIGURE 15 : FREQUENCES DE DECES PAR SUICIDE PAR MOIS AGREGEE SELON LA METHODE EMPLOYEE.....	35

Table des tableaux

TABLE 1 : FACTEURS DE RISQUE SUICIDAIRE ET LEURS NIVEAUX DE PREUVE.....	29
TABLE 2 : RECOMMANDATIONS DE L'OMS EN TERMES DE STRATEGIE NATIONALE DE PREVENTION DU SUICIDE.....	30

Valorisation scientifique

Ce travail de thèse a fait l'objet d'une communication orale au congrès de l'Encéphale 2022.

L'article original a été soumis au journal Sleep Medicine Reviews (Manuscript Number: SMRV-D-22-00082), actuellement en cours de review.

Annexes

Serment d'Hippocrate

“ Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

Texte revu par l’Ordre des médecins en 2012

Objective sleep makers as suicide risk factors in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis

Summary:

Background: Close relationships have been reported between sleep alterations and suicidal behaviors, especially insomnia and nightmares. Nevertheless, few studies used objective measures of sleep to investigate the relationship between sleep alterations and suicidal ideation and behaviors. Such objective markers would be very interesting in clinical practice to better screen and prevent suicide.

Methods: We conducted a systematic review and meta-analysis of published studies examining the relationship between sleep markers and suicidal behaviors using PubMed, Cochrane Library, and Web of Science databases. Actigraphy, polysomnography, and nocturnal electroencephalography markers were considered.

Results: The qualitative analysis retained 15 original studies, including 1179 participants and 939 with a psychiatric disorder (major depressive disorder N = 533, bipolar disorder N = 271, and schizophrenia N = 135), and 11 were included for the meta-analysis. Current suicidal behaviors were associated with a decreased total sleep time (TST) (standardized mean difference, SMD = -0.35, [95% confidence interval, CI: -0.66 to -0.04], $p = 0.026$, $I^2 = 39.8\%$). The evaluation of possible moderators of this association shows that age, gender, and depression scores had no effects on the random effect model. No significant differences were observed regarding sleep onset latency, sleep efficiency, REM latency, or percentage of REM sleep.

Conclusion: Among candidate objective markers for suicidal behaviors, decreased total sleep time appears as the only significant predictor that could be easily used to assess suicide risk. Alterations of regular sleep duration should invite healthcare professionals to screen the cause and propose sleep interventions to prevent suicide.

Medical specialties:

Psychiatry, Sleep medicine

English keywords:

MeSH: Sleep Wake Disorders, Insomnia, Polysomnography, Actigraphy, Self-Injurious Behavior, Suicide, Suicide Attempt, Suicidal Ideation

Publication type:

MeSH: Academic Dissertation, Meta-analysis

**Université de Paris
UFR de médecine
15 Rue de l'École de Médecine
75006 Paris**