

Bases biologiques du comportement suicidaire : approche neuroendocrinienne et psychophysiologique du rôle des catécholamines

William PITCHOT *, Michel HANSENNE *,
Antonio GONZALEZ MORENO *, Jacques WAUTHY *
Marc ANSSEAU *

ABSTRACT

Biological basis of suicidal behavior : Neuroendocrine and psychophysiological approach of the role of catecholamines

The current main neurochemical theories of the biological correlates of suicidal behavior principally involve the serotonergic system. Few data are available about the possible role of the catecholaminergic (noradrenergic and dopaminergic) function. In the present study, in a first part, we assessed the growth hormone (GH) response to clonidine, a selective α_2 -adrenergic agonist, and to apomorphine, a dopaminergic agonist, in 22 DSM-III-R major depressive male inpatients with a history of suicide attempts compared to 22 age-matched major depressive inpatients without history of suicidal behavior. Hormonal responses to clonidine and apomorphine were also compared with 4.00 PM postdexamethasone cortisol levels. The two groups differed significantly in the GH peak response after apomorphine: 6.27 ± 3.18 ng/ml in suicide attempters vs 17.40 ± 14.87 ng/ml in nonattempters ($F = 11.78$, $p = 0.001$). There was no statistically significant difference between the two groups for GH peak responses after clonidine. Moreover, mean postdexamethasone cortisol levels did not exhibit any significant difference between suicide attempters and nonattempters. Violent and nonviolent attempters did not differ on any of the biological measures.

In a second part, P300 and contingent negative variation (CNV) were recorded in 20 depressive inpatients subgrouped into suicide attempters ($n=10$) and nonattempters ($n=10$). The results showed a significant reduction of both P300 and CNV amplitudes in patients who attempted suicide compared to patients without history of suicide attempts. Moreover, a significant correlation was found between the Suicidal Risk scale and CNV amplitude.

In conclusion, these results suggest that a dopaminergic hypoactivity as assessed by a blunted GH response to apomorphine and by a reduction of both P300 and CNV amplitudes, could be considered as a biological correlate of

* Unité de Psychiatrie, C.H.U. du Sart Tilman, Liège, Belgique.

suicidal behavior. In contrast, noradrenergic disturbances, particularly at the level of α 2-adrenergic receptors, seem to play a more minor role. Moreover, DST nonsuppression cannot be considered as a biological marker of suicidal behavior.

Key words : *Suicide, Clonidine, GH, DST, Apomorphine, Dopamine, Noradrenaline, Depression, Cortisol, P300, CNV.*

Introduction

Dans la plupart des pays, le suicide se classe dans le top 10 des causes de décès pour toutes les tranches d'âge et parmi les 2 ou 3 principales causes de mortalité pour la population âgée de 15 à 34 ans (Diekstra, 1993). En effet, dans les pays industrialisés, le nombre de décès par suicide est supérieur à celui occasionné par les accidents de la route. En outre, l'incidence du suicide est en nette augmentation, particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes. Par exemple, en Belgique le taux de suicide pour 100.000 habitants a augmenté de 14.6 dans les années 60 à 23.8 dans les années 80. Le suicide représente donc un problème majeur en termes de santé publique. Le suicide a également des implications médico-légales importantes, le public et la justice attendant que le psychiatre soit capable de prédire et de prévenir le suicide.

Depuis plusieurs années, les recherches sur le comportement suicidaire se sont largement concentrées sur le rôle des facteurs psychologiques et sociaux dans le développement des conduites d'auto-destruction (Abbar *et al.*, 1993). On observe une très nette prépondérance du sexe masculin pour le suicide et du sexe féminin pour les tentatives de suicide: Globalement, le taux de suicide augmente avec l'âge mais avec des variations parfois importantes entre divers groupes d'âge (Diekstra, 1993). La solitude, une modification du statut marital autre que le mariage ou une mise en ménage, une perte récente d'une relation affective, des antécédents de tentative de suicide, un problème physique, le désespoir ou une personnalité pathologique sont autant d'éléments favorisant un passage à l'acte suicidaire (Goldstein *et al.*, 1991). Cependant, le facteur de risque le plus important semble être l'existence d'une affection psychiatrique. Environ 90 % des suicides sont en relation avec une maladie psychiatrique, particulièrement la dépression, mais également l'alcoolisme, la schizophrénie et les troubles anxieux (Rich *et al.*, 1986; Weissman *et al.*, 1989; Henriksson *et al.*, 1993; Rudd *et al.*, 1993). L'application de l'ensemble de ces variables dans une stratégie de prédiction et de prévention du comportement suicidaire est cependant plutôt décevante. En fait, le problème majeur dans la prédiction et la prévention du suicide est sa relative rareté.

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs études ont suggéré l'existence de facteurs de risques génétiques et de corrélats biologiques du comportement suicidaire. L'augmentation du taux d'excrétion urinaire des métabolites du cortisol chez des patients déprimés avec des antécédents de comportement suicidaire a été le premier marqueur biologique proposé dans l'estimation du risque suicidaire (Bunney et Fawcett, 1965; Bunney *et al.*, 1969). Par la suite, plusieurs investigateurs, évaluant les concentrations plasmatiques et urinaires du cortisol ont suggéré une relation entre l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et le comportement suicidaire (Ostroff *et al.*, 1982; Prasad, 1985). En outre certaines études ont rapporté une absence de suppression de la sécrétion de cortisol au test de freination à la dexaméthasone (DST) chez les déprimés majeurs avec des antécédents de tentatives de suicide (Coryell et Schlessler, 1981; Targum *et al.*, 1983; Robbins et Alessi, 1985; Norman *et al.*, 1990; Pfeffer *et al.*, 1991). En 1976, Asberg *et al.* ont été les premiers à étudier les métabolites des monoamines cérébrales chez des patients suicidaires. Dans leur échantillon de patients déprimés, ils ont observé une distribution bimodale des taux d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA), métabolite de la sérotonine, dans le liquide céphalorachidien (LCR) (Asberg *et al.*, 1976a). Ils ont montré que les patients ayant tenté de se suicider avant l'admission à l'hôpital avaient des taux bas de 5-HIAA dans le LCR comparés aux patients sans antécédents de tentatives de suicide (Asberg *et al.*, 1976b). Plusieurs études portant sur des catégories diagnostiques différentes (dépression, schizophrénie, troubles de la personnalité) ont confirmé l'association entre des concentrations basses de 5-HIAA dans le LCR et le comportement suicidaire (Brown *et al.*, 1979, 1982; Agren, 1980; Traskman *et al.*, 1981; Van Praag, 1982, 1983; Banki et Arato, 1983; Ninan *et al.*, 1984; Roy *et al.*, 1989a). Cependant d'autres études ont rapporté des résultats négatifs (Roy *et al.*, 1985, 1986; Roy-Byrne *et al.*, 1983). L'implication de la sérotonine dans la biologie des conduites suicidaires a également été évaluée dans les études postmortem (Mann *et al.*, 1986; Arora et Meltzer, 1989; Ohmori *et al.*, 1992), plaquettaires (Meltzer et Arora, 1986; Mann *et al.*, 1992) et neuroendocriniennes (Meltzer *et al.*, 1984; Coccaro *et al.*, 1989) avec des résultats controversés.

Les études évaluant le rôle du système dopaminergique sont plus rares. Certaines rapportent des taux bas d'acide homovanillique (HVA), métabolite de la dopamine, dans le LCR de sujets déprimés avec des antécédents de tentatives de suicide (Agren, 1980; Traskman *et al.*, 1981; Agren, 1983; Montgomery et Montgomery, 1982; Roy *et al.*, 1986, 1989a). Par ailleurs, des concentrations basses d'HVA dans le LCR pourraient être un indice plus fiable du comportement suicidaire que des taux bas de

5-HIAA (Montgomery et Montgomery, 1982; Agren, 1983). Dans une étude longitudinale, Roy *et al.* (1989a) ont trouvé une répétition des comportements suicidaires chez les patients avec des taux bas de HVA dans le LCR 5 ans auparavant. Ces données sont confirmées dans une étude à long terme de Traskman *et al.* (1993) qui ont suivi pendant 2 ans des patients déprimés après leur sortie de l'hôpital où ils avaient été admis pour une tentative de suicide, et ont observé un risque accru de conduites d'auto-destruction chez les patients avec des concentrations faibles de HVA dans le LCR. Récemment, Roy *et al.* (1992a) ont montré que les patients déprimés avec des antécédents de tentatives de suicide avaient des taux d'excrétion urinaire de HVA, d'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC) et de dopamine significativement plus bas que les déprimés sans antécédents de comportement suicidaire.

Peu de données sont disponibles sur l'implication du système noradrénergique chez les patients suicidaires. En 1976, Beskow *et al.*, ont montré une diminution des taux de noradrénaline dans le putamen de victimes de suicide. Plusieurs investigateurs ont trouvé chez les victimes de suicide une augmentation, une diminution ou une absence de modification de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques au niveau du cortex frontal (revue dans Little *et al.*, 1993). Secunda *et al.* (1986) ont mis en évidence une faible élimination urinaire de 3-methoxy-4-hydroxy-phénylglycol (MHPG), métabolite de la noradrénaline, et une faible concentration plasmatique de MHPG chez des patients avec des antécédents de tentatives de suicide comparés aux patients sans antécédents de comportement suicidaire. Les études sur le LCR apportent des données supplémentaires en faveur de l'hypothèse noradrénergique du comportement suicidaire, mais les résultats sont controversés. Brown *et al.* (1979) ont trouvé des taux plus élevés de MHPG dans le LCR de patients avec un trouble de personnalité et des antécédents de tentatives de suicide que chez les sujets témoins. Agren (1980) a rapporté une corrélation négative entre des mesures de tendances suicidaires et des taux MHPG dans le LCR de patients déprimés. Récemment, Traskman-Bendz *et al.* (1993) ont montré une augmentation des taux de MHPG dans le LCR des patients ayant tenté de se suicider par des moyens violents comparés aux patients avec des antécédents de tentatives de suicide non-violentes. Cependant, Roy *et al.* (1989b) étudiant des indices de la fonction noradrénergique dans le LCR, l'urine et le plasma n'ont pas mis en évidence de relation claire entre la noradrénaline et le comportement suicidaire. Récemment, Meana *et al.* (1992) ont rapporté une augmentation de la densité et de l'affinité des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques au niveau de différentes régions du cerveau de déprimés suicidés.

Ces diverses mesures des métabolites de la sérotonine, de la dopamine, ou de la noradrénaline ainsi que les dosages de cortisol dans l'urine, le plasma ou le LCR représentent des indices présynaptiques de l'activité des systèmes de neurotransmission. Au contraire, la stratégie neuroendocrinienne permet une évaluation indirecte et plus dynamique de la neurotransmission centrale au niveau postsynaptique. Actuellement, peu d'études ont évalué les relations entre le comportement suicidaire et les réponses hormonales après stimulation par un agoniste des récepteurs des systèmes de neurotransmission. Dans ce contexte, le but de l'étude dans une première partie est d'évaluer l'activité catécholaminergique chez des déprimés avec des antécédents de tentatives de suicide en mesurant la réponse en hormones de croissance (GH) à l'injection de clonidine d'une part, d'apomorphine d'autre part. La clonidine présente des propriétés agonistes α_2 -adrénergiques relativement spécifiques responsables d'une stimulation de la sécrétion de GH par l'intermédiaire de récepteurs α_2 -adrénergiques postsynaptiques au niveau hypothalamique (Siever *et al.*, 1982). Cette réponse en GH semble diminuée chez les déprimés majeurs (Matussek *et al.*, 1980; Checkley *et al.*, 1981, 1984; Siever *et al.*, 1982; Charney *et al.*, 1982; Siever et Uhde, 1984; Boyer *et al.*, 1986; Anseau *et al.*, 1988), allant dans le sens d'une perturbation des récepteurs α_2 -adrénergiques postsynaptiques dans les états dépressifs. L'apomorphine est un agoniste dopaminergique puissant et spécifique stimulant la libération de GH via les récepteurs dopaminergiques D2 postsynaptiques (Lal et Martin, 1980). En 1988, Anseau *et al.* ont mis en évidence chez des déprimés majeurs une réponse déficitaire en GH au test de stimulation par l'apomorphine. Nous comparerons également les réponses hormonales aux tests à la clonidine et l'apomorphine avec les résultats du test à la dexaméthasone.

Dans une seconde partie, nous avons étudié les relations entre deux potentiels évoqués endogènes (variation contingente négative (VCN), P300) et les conduites suicidaires dans la dépression. Les ondes VCN et P300 ont été largement appliquées en psychopathologie, particulièrement dans l'étude de la dépression (Roth *et al.*, 1986; Charles et Hansenne, 1991). En effet, des anomalies dans l'amplitude et la latence de la VCN, ainsi qu'une réduction de l'amplitude de P300 ont été rapportées chez les patients déprimés (Timsit-Berthier *et al.*, 1987; El Massioui et Lesèvre, 1988). En outre, les potentiels endogènes VCN et P300 sont modulés par les neurotransmetteurs centraux, et particulièrement les catécholamines (Charles et Hansenne, 1991; Timsit-Berthier, 1991; Callaway, 1991). Sur ces bases, nous émettons l'hypothèse d'une perturbation des paramètres psychophysiologiques chez les déprimés avec antécédents de tentatives de suicide comparés à des déprimés sans antécédents de comportements suicidaires.

**Approches neuroendocrinienne
(DST, Tests à la clonidine et à l'apomorphine)**

METHODES

Sujets.

Vingt-deux patients déprimés hospitalisés dans l'Unité de Psychiatrie de l'Hôpital Universitaire de Liège ont donné leur consentement pour participer à cette étude. Les patients étaient diagnostiqués sur la base d'un entretien clinique utilisant les critères DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987). Seize patients répondaient au diagnostic de dépression majeure sans mélancolie et six au diagnostic de dépression majeure avec mélancolie. Tous les patients étaient des unipolaires. Dans le but d'éviter l'influence du taux d'oestrogènes sur les réponses hormonales, notre échantillon incluait uniquement des patients de sexe masculin avec un âge moyen (ET) de 40.5 ans (13.0). Ils avaient des antécédents de tentatives de suicide pendant l'épisode dépressif actuel. L'évaluation des antécédents suicidaires était basée sur des entretiens avec le patient et sa famille. Seuls les comportements suicidaires avec une intention réelle de mourir étaient enregistrés. Les tentatives de suicide étaient classées comme violentes (pendaison, noyade, coupures profondes, et armes à feu) ou non-violentes (intoxications médicamenteuses et sections veineuses superficielles). Ces patients ont été appariés pour l'âge avec 22 patients déprimés majeurs (8 mélancoliques) hospitalisés sans antécédents suicidaires. Tous les patients avaient un score d'au moins 18 à l'échelle de dépression d'Hamilton (Hamilton, 1960), à la fin d'une période de sevrage médicamenteux d'au moins 2 semaines. Les patients pouvaient cependant bénéficier de petites doses de benzodiazépines si nécessaire. Les 2 groupes ne différaient pas pour le poids ou la durée moyenne de sevrage médicamenteux. Tout patient présentant des problèmes médicaux mis en évidence par l'examen clinique, les tests biologiques, l'ECG, la radiographie du thorax et l'EEG était exclu de l'étude.

Tests à la clonidine et à l'apomorphine.

Les deux tests ont été réalisés selon la même procédure. A 7 h le patient étant à jeun depuis la veille, un cathéter a été placé dans une veine de l'avant-bras. Des échantillons de sang de 10 ml étaient prélevés à -20, 0, +20, 40, 60 et 120 min. après l'injection à 8 h de clonidine, 0.15 mg diluée dans du liquide physiologique pour obtenir 20 cc de façon intraveineuse en 10 min; ou d'apomorphine, 0.5 mg diluée dans du liquide physiologique pour obtenir 0.5 cc, de façon sous-cutanée.

Les patients avec une pression basale systolique inférieure à 100 mmHG étaient exclus de l'étude. Enfin, pour être inclus, les patients devaient présenter un taux basal de GH inférieur à 5 ng/ml avant le test de stimulation (Anseau *et al.*, 1984). L'exclusion du sujet avec une concentration de GH supérieure à 5 ng/ml a été recommandée par Laakmann (1990) qui a démontré une réponse significativement plus faible à un test noradrénergique chez les volontaires sains « pré-stimulateurs » que chez les volontaires avec un taux basal bas. La GH était mesurée par dosage radioimmunologique (Franchimont, 1968).

Test de freinage par la dexaméthasone.

Le test de freinage par la dexaméthasone a été réalisé selon la procédure simplifiée standardisée par Carroll (1982) : ingestion de 1 mg de dexaméthasone à 23 h et mesure du cortisol plasmatique à 16 h le lendemain. Le cortisol a été dosé de façon radioimmunologique (Sulon *et al.*, 1978). L'absence de freinage après dexaméthasone était définie par un cortisol plasmatique supérieur à 5 µg/dl.

ANALYSE DES DONNEES

Les réponses en GH après clonidine et apomorphine ont été évaluées à partir des valeurs des pics de GH suivant l'injection et par l'aire sous la courbe (AUC) entre t0 et t120 min. Les corrélations entre les valeurs absolues et relatives (différence par rapport aux taux de base) étant très élevées ($r > 0.98$), seules les valeurs absolues sont rapportées ici.

Les réponses en GH et en cortisol des patients avec et sans antécédents de tentatives de suicide ont été comparées en utilisant l'analyse de variance (ANOVA). La comparaison des patients avec un antécédent de tentative de suicide violente et non-violente, de même que les mélancoliques et les non-mélancoliques a été réalisée en covariant pour l'âge. Nous avons également utilisé le coefficient de corrélation de Pearson.

RESULTATS

Test à la dexaméthasone

Aucune différence statistiquement significative n'apparaissait entre les patients avec des antécédents de tentatives de suicide et les patients sans antécédents suicidaires pour les taux de cortisol après dexaméthasone : 4.3 ± 4.0 µg/dl vs 4.0 ± 3.1 µg/dl ($F = 0.08$, $df = 2,42$, $p = 0.8$). Dix patients (45 %) ne présentaient pas de freinage normal après dexamé-

thasone dans le groupe de patients suicidaires comparés à 9 patients (41 %) chez les déprimés sans antécédents suicidaires ($\chi^2 = 0.09$, $p = 0.8$).

Les concentrations moyennes de cortisol après dexaméthasone n'étaient pas significativement différentes entre les déprimés avec des antécédents de tentatives de suicide violentes ($n = 12$) et les déprimés avec des antécédents de tentatives non-violentes ($n = 10$) : $5.3 \pm 4.2 \mu\text{g/dl}$ vs $3.1 \pm 3.5 \mu\text{g/dl}$ ($F = 2.2$, $df = 2,20$, $p = 0.16$). En outre, les patients avec des antécédents de tentatives de suicide violentes étaient plus souvent non-suppresseur au DST (58 %) que les déprimés avec antécédents de tentatives de suicide non-violentes (30 %), mais cette différence n'atteignait pas la signification statistique ($\chi^2 = 1.76$, $p = 0.18$).

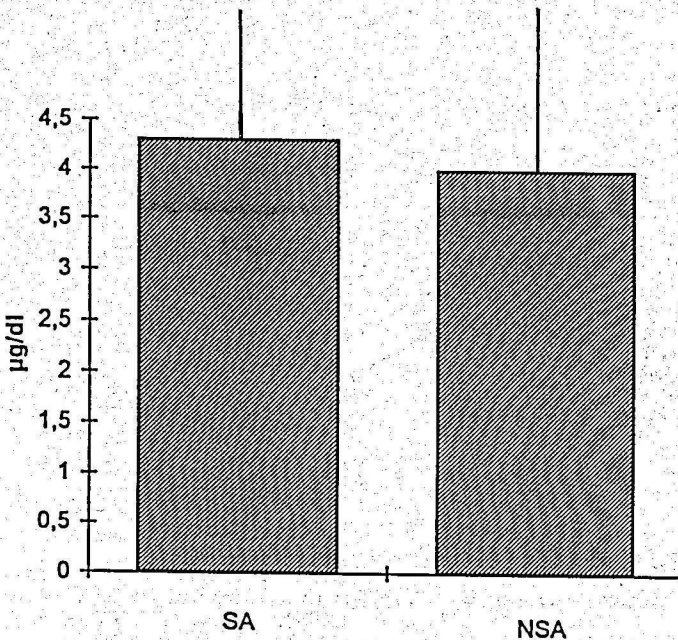


FIG. 1 : comparaison des concentrations de cortisol après dexaméthasone entre les patients avec des antécédents de tentatives de suicide (SA) et les patients sans antécédents suicidaires (NSA)

Test à l'apomorphine.

La réponse moyenne en GH au test à l'apomorphine était significativement plus basse dans le groupe de patients déprimés avec des antécédents de comportement suicidaire que dans le groupe sans antécédents de tentatives de suicide : pour les pics de GH $6.27 \pm 3.18 \text{ ng/ml}$ vs $17.40 \pm 14.87 \text{ ng/ml}$ ($F = 11.78$, $df = 2,42$, $p = 0.0014$); pour

l'aire sous la courbe, 309 ± 142 ng min/ml vs 996 ± 901 ng min/ml ($F = 12.47$, $df = 2,42$, $p = 0.001$). Aucune différence n'existait entre les patients ayant tentés de se suicider par des moyens violents (6.2 ± 3.8 ng/ml) et ceux ayant utilisés une méthode non-violente (6.3 ± 2.5 ng/ml) ($F = 0.47$, $df = 3,19$, $p = 0.51$). Les réponses en GH n'étaient pas significativement différentes entre les mélancoliques et les non-mélancoliques ($F = 0.46$, $df = 3,41$, $p = 0.5$). Par ailleurs, les pics moyens de GH n'étaient pas corrélés avec les scores à l'échelle de dépression de Hamilton ($r = -0.20$, $p = 0.19$).

Aucune différence n'apparaissait entre les patients avec des antécédents récents (datant de moins de 4 semaines avant l'investigation neuroendocrinienne) et les patients avec des antécédents plus anciens ($F = 0.0$, $p = 0.95$).

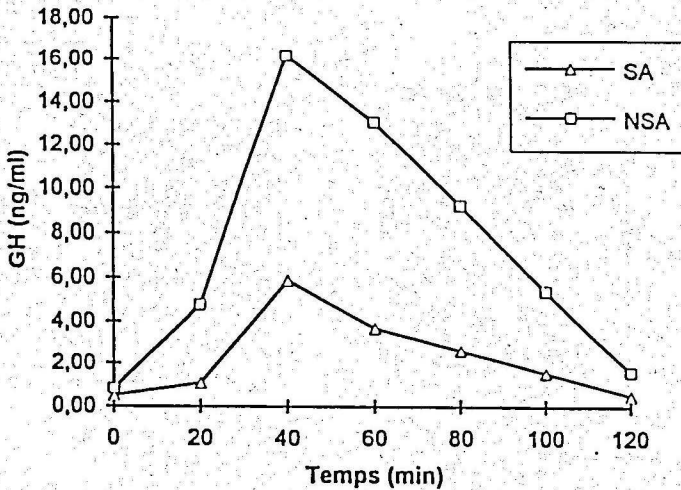


FIG. 2 : comparaison de la réponse en GH après apomorphine entre les patients avec des antécédents de tentatives de suicide (SA) et les patients sans antécédents suicidaires (NSA).

Test à la clonidine.

La différence en GH après clonidine entre les patients avec et sans antécédents de tentatives de suicide n'était pas statistiquement significative : pour les pics de GH, 3.44 ± 4.33 ng/ml vs 4.54 ± 3.60 ng/ml ($F = 0.84$, $df = 2,42$, $p = 0.37$); pour l'aire sous la courbe, 206 ± 255 ng min/ml vs 286 ± 214 ng min/ml ($F = 1.28$, $df = 2,42$, $p = 0.26$). Aucune différence de réponse en GH n'existait entre les patients avec des antécédents de tentatives de suicide violentes (2.6 ± 3.5 ng/ml) et les patients ayant tentés de se suicider avec des moyens non violents (4.4 ± 5.2

ng/ml) ($F = 1.6$, $df = 3,19$, $p = 0.23$). Les réponses en GH ne différaient pas entre les mélancoliques et les non-mélancoliques ($F = 1.10$, $df = 3,41$, $p = 0.30$). Par ailleurs, aucune corrélation n'apparaissait entre les valeurs moyennes de GH et les scores à l'échelle de dépression de Hamilton ($r = -0.19$, $p = 0.20$).

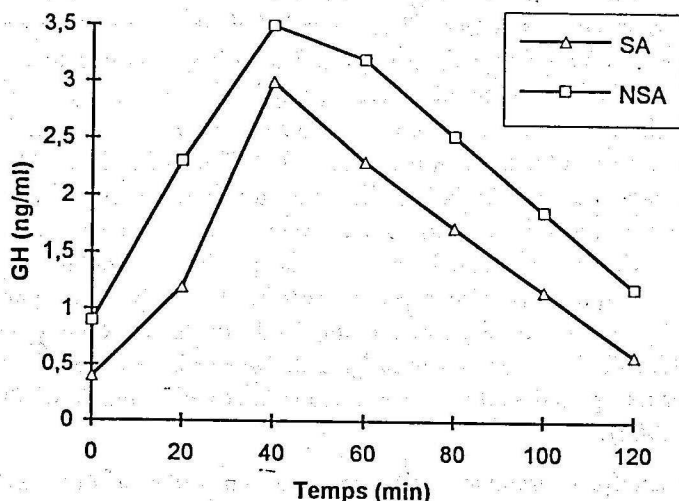


FIG. 3 : comparaison de la réponse en GH après clonidine entre les patients avec des antécédents de tentatives de suicide (SA) et les patients sans antécédents suicidaires (NSA)

Approche psychophysologique (VCN, P300)

METHODES

Sujets.

L'étude a été réalisée chez 10 patients remplissant les critères de dépression majeure du DSM-III-R, nouvellement admis à l'Unité de Psychiatrie de l'Hôpital Universitaire André Vésale, Montigny-le-Tilleul, Belgique. Les patients avaient des antécédents récents de tentatives de suicide. L'échantillon comprenait 6 hommes et 4 femmes avec un âge moyen de 39.4 (9.8) ans. Les patients étaient appariés pour l'âge et le sexe avec 10 déprimés majeurs hospitalisés sans antécédents de tentatives de suicide. Tous les patients avaient un score d'au moins 18 aux 17 premiers items de l'échelle de dépression d'Hamilton. Les antécédents suicidaires étaient évalués par l'échelle de risque suicidaire (SR) (Plutchick *et al.*, 1989). Tout patient présentant des problèmes médicaux mis en évidence par l'examen clinique, les tests biologiques, l'ECG, la radiographie du thorax et l'EEG était exclu de l'étude.

L'enregistrement psychophysique a été réalisé à la fin d'une période de sevrage médicamenteux d'au moins une semaine. Le paradigme du P300 consistait en la présentation d'une série de 100 stimuli auditifs avec un interval variable de 2 à 4 secondes entre les stimuli. En accord avec le paradigme du stimulus non concordant (« oddball paradigm »), 85 % des stimuli (fréquents) étaient des tonalités de 2000 Hz, 75 dB, et d'une durée de 50 msec. Les autres 15 % (rares) étaient des tonalités de 1000 Hz, 75 dB et d'une durée de 50 msec. Les sujets devaient pousser sur un bouton après chaque stimulus rare. L'amplitude du P300 était mesurée par la différence de voltage entre la ligne de base et le point le plus haut entre 250 et 650 msec après le stimulus (Timsit-Berthier, 1984). Le protocole classique de la VCN est celui d'un temps de réaction avec signal avertisseur une seconde plus tôt. La première des deux stimulations (stimulus annonciateur) annonce l'arrivée de la deuxième stimulation (stimulus impératif) qui exige une réponse motrice. La VCN était obtenue à partir de 32 essais sans artéfacts. L'amplitude de la VCN était mesurée par la différence de voltage entre la ligne de base et la moyenne des points les plus hauts apparaissant 200 msec avant le stimulus impératif (Timsit-Berthier, 1984).

L'électroencéphalogramme était enregistré en utilisant des électrodes non polarisables d'argent chloruré attachées avec du collodion en Cz, en utilisant le lobe de l'oreille gauche comme référence et la partie gauche du front comme terre. La surface de contact avec l'électrode était nettoyée avec de l'acétone et abrasée pour maintenir la résistance en dessous de 3 Kohms. L'électrooculogramme (EOG) était enregistré par une électrode appliquée au dessus de l'œil gauche. Le gain d'amplification était fixé à 10 000 avec une bande passante de 0.1-30 Hz, et digitalisé à 250 échantillons/s sur une période de 3 secondes.

RESULTATS

Les scores à l'échelle de risque suicidaire étaient plus élevés chez les patients avec des antécédents suicidaires. Cependant, les deux groupes ne différaient pas pour les scores à l'échelle de dépression de Hamilton (Tabl.).

Les amplitudes moyennes de P300 et de la VCN étaient significativement plus basses chez les patients avec des antécédents suicidaires que chez les déprimés sans antécédents de tentative de suicide (Tabl.). Au contraire, la latence de P300 et le temps de réaction au P300 ou à la VCN n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Une corrélation statistiquement significative existait entre l'amplitude de la VCN et l'échelle de risque suicidaire ($r = 0.45$, $p < 0.05$). Les

scores à l'échelle de dépression de Hamilton avaient tendance à être corrélés avec l'amplitude de la VCN ($r = 0.43$, $p = 0.07$). Aucune tendance significative n'existait entre l'amplitude du P300 et l'échelle SR ($r = -0.18$, NS) ou l'échelle de dépression de Hamilton ($r = -0.24$, NS).

TABLEAU

P300 et VCN chez les patients déprimés majeurs avec et sans antécédents suicidaires.

	Déprimés suicidaires <i>n</i> = 10	Déprimés non-suicidaires <i>n</i> = 10	F	P
Echelle SR *	17.7 (5.3)	9.9 (4.2)	17.06	0.00005
HAM-D	23.5 (3.5)	23.9 (3.0)	2.0	0.18
P300 (amplitude)	6.3 (4.9)	16.0 (7.5)	8.4	0.009
VCN (amplitude)	-14.2 (4.1)	-21.2 (4.4)	8.05	0.01

* Echelle de risque suicidaire (Plutchick *et al.*, 1989).

Discussion

Concernant l'apomorphine, les résultats de cette étude suggèrent une implication du système dopaminergique dans le contrôle du comportement suicidaire. En effet, les patients avec des antécédents de tentatives de suicide avaient une réponse en GH après apomorphine significativement plus basse que les patients sans antécédents suicidaires. Cette observation suggère qu'une hyposensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 pourrait être en relation avec le comportement suicidaire. L'absence de différence statistiquement significative de réponse en GH entre les patients avec des antécédents récents et les patients avec des antécédents anciens de tentatives de suicide suggère que le test à l'apomorphine pourrait être considéré comme un marqueur trait du comportement suicidaire. Cependant, des études longitudinales sont nécessaires de manière à déterminer si une hyposensibilité persistante des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques pourrait représenter un facteur prédictif du suicide.

Aucune différence statistiquement significative n'était présente entre les patients avec des antécédents de tentatives de suicide violentes et non-violentes. L'hyposensibilité des récepteurs dopaminergiques ne paraît pas associée à une tendance à un comportement violent qui s'exprimerait par une tentative de suicide.

Nos résultats sont en accord avec d'autres études évaluant l'activité dopaminergique par la mesure des métabolites de la dopamine dans le

LCR, et en particulier des taux de HVA. En effet, Traskman *et al.* (1981) ont trouvé des concentrations significativement plus basses de HVA dans le LCR chez les patients avec des antécédents de tentatives de suicide violentes et non-violentes que chez les sujets normaux. Montgomery et Montgomery (1982) et Agren (1983) ont également montré une relation très significative entre des taux bas de HVA dans le LCR et le comportement suicidaire, et une corrélation plus faible avec les concentrations de 5-HIAA dans le LCR. Récemment, Roy *et al.* (1986, 1989a) ont fourni des éléments supplémentaires supportant l'hypothèse que des taux bas de HVA dans le LCR pourraient être un indice prédictif du suicide plus fiable que des taux bas de 5-HIAA. En 1992, Roy *et al.* ont mis en évidence des taux bas d'excrétion urinaire de HVA, de DOPAC et de dopamine chez les patients déprimés avec des antécédents de tentatives de suicide comparés aux déprimés sans antécédents suicidaires. Cependant, la plupart de ces études n'incluaient pas de patients contrôles non-déprimés. Or, plusieurs rapports ont montré que des modifications de l'activité du système dopaminergique est marquée surtout chez les patients déprimés, et particulièrement les mélancoliques. En 1981, Traskman *et al.* ont observé un taux plus bas de HVA dans le LCR dans le groupe déprimé que dans le groupe non-déprimé, et ont suggéré qu'une concentration basse de HVA dans le LCR pourrait être plus un marqueur diagnostique de la maladie dépressive qu'un prédicteur biologique du comportement suicidaire. L'étude de Ninan *et al.* (1985) est en faveur de cette suggestion en montrant une absence de différence significative des taux de HVA dans le LCR entre des schizophrènes suicidaires et des non-suicidaires. En effet, de nombreux arguments tendent à impliquer la dopamine dans la pathophysiologie de la dépression (Willner 1985). Des taux bas de HVA dans le LCR (Lakshmi *et al.*, 1992), une augmentation de l'incidence de la dépression dans la maladie de Parkinson (Mayeux, 1990) et l'effet dépressogène d'agents induisant une déplétion de dopamine (Willner, 1983) ou des antagonistes de la dopamine (Randrup *et al.*, 1975) plaident en faveur d'une perturbation de la fonction dopaminergique dans certaines dépressions. En 1971, Van Praag et Korf ont mis en évidence une corrélation entre des taux bas de HVA dans le LCR et la dépression ralentie en comparant 2 groupes de patients déprimés avec et sans ralentissement moteur et manque d'initiative. Notre groupe a précédemment confirmé le rôle de la dopamine dans la dépression en montrant une réponse déficitaire en GH après apomorphine chez les patients déprimés endogènes (Ansseau *et al.*, 1988). Plus récemment, nous avons confirmé qu'une réduction de l'activité dopaminergique chez les patients déprimés est à mettre en relation avec certains aspects de la symptomatologie, notamment le ralentissement psychomoteur, plutôt qu'avec le diagnostic de dépression

proprement dit (Pitchot *et al.*, sous presse). Cependant, dans notre étude, seuls quatorze patients sur 44 avaient le diagnostic de dépression mélancolique, et aucune différence n'existait dans le nombre de patients mélancoliques entre les deux groupes. En outre, les réponses en GH après apomorphine n'étaient pas significativement différentes entre les mélancoliques et les non-mélancoliques. Par ailleurs, les déprimés avec des antécédents de tentatives de suicide n'avaient pas un score significativement plus bas à la sous-échelle ralentissement psychomoteur de l'échelle de dépression de Hamilton que les patients sans antécédents de comportement suicidaire.

Une réponse déficitaire en GH après l'injection sous-cutanée d'apomorphine à la dose de 0.5 mg est le premier argument neuroendocrinien d'une diminution de l'activité dopaminergique chez les patients déprimés avec des antécédents de comportement suicidaire. Cependant, cette perturbation se manifeste au niveau des récepteurs hypothalamiques. Or, les circuits dopaminergiques impliqués dans la dépression, et particulièrement dans les conduites suicidaires, paraissent situés au niveau mésolimbique et méso-cortical, et nous ignorons dans quelle mesure une réponse endocrinienne hypothalamique donne des informations sur ces deux systèmes. Cependant, la réponse en GH après apomorphine est diminuée dans la maladie de Parkinson (Agnoli *et al.*, 1980) et augmentée dans la chorée de Huntington (Caraceni *et al.*, 1979), montrant l'intérêt du test à l'apomorphine comme évaluation globale de la neurotransmission dopaminergique centrale.

Après clonidine, les patients avec des antécédents de tentatives de suicide ne présentaient pas une réponse en GH significativement plus faible que les patients sans antécédents suicidaires. Ces résultats ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'une participation du système noradrénergique, et en particulier d'une hyposensibilité des récepteurs α_2 -adrénergiques dans le contrôle du comportement suicidaire chez les patients déprimés.

Nos résultats sont en opposition avec des études préalables montrant une tendance à la diminution de l'activité noradrénergique chez les déprimés avec des antécédents suicidaires. En 1982, Ostroff *et al.* ont mis en évidence une diminution du rapport noradrénaline sur adrénaline dans les urines de 24 heures chez 3 patients déprimés avec des antécédents de tentatives de suicide sévères comparés aux sujets contrôles déprimés sans antécédents suicidaires. Secunda *et al.* (1986) ont rapporté des taux bas de MHPG plasmatique et urinaire chez les patients avec des antécédents suicidaires comparés aux contrôles. On retrouve une tendance identique pour les concentrations de MHPG dans le LCR, mais uniquement chez les bipolaires (Secunda *et al.*, 1986). Agren (1980) a montré une corrélation négative entre les taux de MHPG dans le LCR et des mesures de tendan-

ces suicidaires chez des patients déprimés. Récemment, Tretzman *et al.* (1993) ont rapporté une réponse plate en GH après clonidine dans les comportements d'auto-destruction des patients déprimés. En fait, dans leur étude, tous les patients déprimés avec des antécédents suicidaires avaient une réponse déficitaire à la fois en prolactine après fenfluramine, agoniste sérotoninergique, et en GH après clonidine, suggérant que l'association d'un déficit noradrénergique et sérotoninergique serait associé avec le comportement suicidaire. Cette hypothèse n'est pas confirmée par les résultats de notre étude. En outre, Roy *et al.* (1989b) n'ont pas mis en évidence de relation entre des indices de l'activité noradrénergique dans le LCR, les urines ou le plasma et des antécédents de tentatives de suicide.

Aucune différence dans les réponses en GH n'existait entre les patients avec tentatives de suicide violentes et non-violentes suggérant qu'une perturbation de la sensibilité des récepteurs α_2 -adrénergiques n'est pas liée à un comportement d'autoagression impulsive. Cette observation est partiellement en contradiction avec un rapport récent de Coccaro *et al.* (1992) qui ont trouvé une corrélation positive entre les réponses en GH après clonidine et la sous-échelle « irritabilité » du questionnaire d'hostilité de Buss-Durkee chez des patients avec un trouble de personnalité et les volontaires sains. Dans cette étude, une perturbation dans la sensibilité des récepteurs α_2 -adrénergiques dans la dépression n'est pas liée à un trouble de la régulation du comportement agressif.

Une limitation importante dans cette étude neuroendocrinienne est la période de sevrage médicamenteux de 2 semaines qui pourrait être insuffisante. En effet, plusieurs rapports ont suggéré que les antidépresseurs tricycliques pourraient perturber la réponse en GH après clonidine pendant des périodes supérieures à 3 semaines après leur interruption (Corn *et al.*, 1984; Schittecatte *et al.*, 1989). Cependant, dans notre étude, les 2 groupes de patients déprimés ne différaient pas pour la durée moyenne de sevrage médicamenteux. En outre, récemment, nous avons montré qu'une période de sevrage d'antidépresseurs de 2 semaines était suffisante dans les études évaluant la réponse en GH après apomorphine (Pitchot *et al.* soumis).

Concernant le DST, nous n'avons trouvé aucune relation entre les taux de cortisol après dexaméthasone et des antécédents de tentatives de suicide dans la dépression majeure. En outre, aucune différence significative n'apparaissait entre les patients avec des antécédents de tentatives de suicides violentes et les patients avec des antécédents de tentatives non-violentes. Les suicidaires violents n'étaient pas plus souvent nonsuppresseurs au DST que les non-violents. Ces résultats ne plaident pas en faveur de l'hypothèse d'une relation entre l'hyperactivité de l'axe HPA et le comportement suicidaire dans la dépression.

Ce rapport négatif est en accord avec d'autres études ne mettant pas en évidence de relation claire entre les résultats du DST et les conduites suicidaires (Brown *et al.*, 1986; Kocsis *et al.*, 1986; Roy *et al.*, 1986; Schmidtke *et al.*, 1989). Par exemple, Hubain *et al.* (1987) dans un échantillon de 112 patients déprimés hospitalisés, n'ont pas trouvé d'association entre les concentrations de cortisol après dexaméthasone et le comportement suicidaire. Ayuso-Gutierrez *et al.* (1987) n'ont pas observé de différence significative dans les taux de cortisol plasmatique après dexaméthasone entre 24 déprimés avec des antécédents suicidaires et 93 déprimés sans antécédents de tentatives de suicide. Nos résultats sont également partiellement en opposition par rapport à ceux de Roy (1992b) qui a montré une différence statistiquement significative pour les taux de cortisol plasmatique auprès dexaméthasone entre les suicidaires violents et les non-violents. Par ailleurs, dans son étude, tous les patients qui avaient tentés de se suicider par des moyens violents étaient nonsupprimeurs au DST comparés à 50 % des patients ayant utilisés une méthode non-violente.

Concernant les paramètres psychophysiologiques, cette étude montre une réduction significative de l'amplitude de la VCN et du P300 chez les patients déprimés avec des antécédents suicidaires comparés aux déprimés sans antécédents de tentatives de suicide. Ces résultats peuvent être interprétés à la fois d'un point de vue psychophysiologique et psychopharmacologique.

Premièrement, les potentiels lents ont été intégré dans un modèle représentant une synthèse de différentes théories (Rockstroh *et al.*, 1982). Ce modèle regroupe deux concepts : la potentialité cérébrale et la performance cérébrale. La potentialité cérébrale représente l'état psychophysiologique nécessaire pour tout processus cérébral. La performance cérébrale comprend l'entrée, le décodage, le stockage et la sortie de l'information.

En accord avec ce modèle intégré, l'amplitude de la VCN représente la potentialité cérébrale, et sa résolution la performance cérébrale. Ces résultats suggèrent que les patients avec des antécédents de tentatives de suicide présentent une faible potentialité cérébrale comparés aux patients sans antécédents suicidaires. En outre, l'amplitude de la VCN était corrélée avec l'échelle de risque suicidaire. En fait, le comportement suicidaire apparaîtrait chez les patients disposant de moins de ressources pour s'adapter à l'environnement, comme l'indique la faible potentialité cérébrale. Cette réduction de la potentialité cérébrale pourrait refléter le concept de désespoir et d'impuissance décrits dans la dépression (Seligman, 1976; Beck, 1986).

L'amplitude du P300 a été associée à la performance cérébrale (traitement de l'information). Les distorsions cognitives dans l'abord du futur,

du monde et de l'individu lui-même comme décrites dans la dépression (Beck, 1976) impliquent une perturbation de la performance cérébrale. Nos résultats montrent que les dysfonctionnements dans le traitement de l'information sont plus sévères chez les patients avec des antécédents suicidaires, sans être influencés par la sévérité de la dépression.

Deuxièmement, d'un point de vue psychopharmacologique, plusieurs études ont montré que les systèmes neurochimiques modulent l'amplitude de la VCN et du P300 (Timsit-Berthier, 1991; Callaway, 1991). En effet, les agonistes dopaminergiques comme le méthylphénidate augmente l'amplitude du P300 chez les enfants hyperkinétiques et chez les sujets normaux (Klorman et Brumaghim, 1991), alors que les antagonistes dopaminergiques comme le flupentixol réduisent l'amplitude du P300 chez les sujets normaux (Rösler *et al.*, 1985). La métoclopramide, antagoniste dopaminergique, provoque une diminution de l'amplitude de la VCN (Thompson *et al.*, 1978), alors que la caféine, agoniste des récepteurs catécholaminergiques, provoque une augmentation de l'amplitude de la VCN (Ashton *et al.*, 1980). Dans le même sens, l'amplitude de la VCN est corrélée à la réponse en GH après apomorphine. Ainsi, une réduction de l'amplitude de la VCN et du P300 dans la dépression pourrait être en relation avec les perturbations dopaminergiques mises en évidence dans les comportements suicidaires.

Cette étude a cependant des limites méthodologiques, et particulièrement la faible taille de l'échantillon et l'absence de distinction entre les suicidaires violents et les suicidaires non-violents.

En conclusion, les résultats de cette étude suggèrent qu'un déficit dopaminergique, évalué par une réponse déficitaire en GH après apomorphine et par une diminution de l'amplitude des ondes VCN et P300, pourrait être considéré comme un corrélât biologique du comportement suicidaire. Par contre, les perturbations noradrénergiques, particulièrement au niveau des récepteurs α_2 -adrénergiques, semble jouer un rôle plus mineur. En outre, l'hyperactivité de l'axe HPA observé dans la dépression n'est pas en relation avec les conduites suicidaires.

Perspectives futures

Une limitation importante dans ce travail étudiant les bases biologiques du comportement suicidaire est l'absence d'évaluation de l'activité du système sérotoninergique largement impliqué dans la dépression et les conduites d'autodestruction. Les techniques d'étude de la fonction sérotoninergique incluent principalement l'analyse du 5-HIAA, métabolite de la sérotonine, dans le LCR. Cependant, cette mesure représente un indice présynaptique de l'activité du système de neurotransmission sérotoni-

nergique, contrairement aux évaluations neuro-endocriniennes. Seules deux études ont évalué les relations entre le comportement suicidaire et les réponses hormonales après stimulation par un agoniste sérotoninergique. La première rapporte une relation positive entre la réponse en cortisol après 5-hydroxytryptophane et les antécédents de comportement suicidaire chez 40 patients avec troubles affectifs (Meltzer *et al.*, 1984). La seconde étude, au contraire, met en évidence une réduction de la réponse en prolactine (PRL) après fenfluramine chez des sujets avec troubles de la personnalité et des déprimés majeurs avec des antécédents de tentatives de suicide (Coccaro *et al.*, 1989). En fait, ces deux agonistes sérotoninergiques manquent de sélectivité et/ou ne sont pas utilisables en administration intraveineuse. Récemment, nous avons montré que l'injection intraveineuse de 1mg de flésinoxan, un agoniste 5-HT_{1A} très puissant et sélectif, induisait une libération significative et dépendante de la dose d'ACTH, cortisol, PRL, GH, et neurophysines totales, et une réduction de la température orale (Pitchot *et al.*, 1993a). Nous avons également trouvé une réponse déficitaire en PRL après flésinoxan chez 12 déprimés majeurs de sexe masculin comparés à 12 sujets normaux du même sexe (Pitchot *et al.*, 1993b). Dans une étude portant sur 16 déprimés majeurs (12 M, 4 F) hospitalisés incluant 8 patients avec des antécédents suicidaires, nous avons observé une relation entre une réponse déficitaire en cortisol après flésinoxan et le comportement suicidaire (Pitchot *et al.*, 1994). En outre les patients avec des antécédents suicidaires avaient une diminution plus faible de leur température corporelle après l'injection de flésinoxan que les patients sans antécédents de tentatives de suicide. Ces résultats confirment le rôle majeur joué par la sérotonine dans le contrôle des conduites suicidaires. En plus, le haut degré de covariance entre les concentrations de HVA et de 5-HIAA dans le LCR (Agren *et al.*, 1986) conduit à l'hypothèse selon laquelle une diminution de l'activité sérotoninergique et dopaminergique reflèterait des changements dans certaines caractéristiques cliniques associées à un risque suicidaire élevé. L'analyse simultanée des réponses hormonales après apomorphine et flésinoxan en relation avec diverses dimensions cliniques pourrait permettre de tester cette hypothèse et d'évaluer de façon plus précise l'importance du rôle respectif de la dopamine et de la sérotonine dans le comportement suicidaire.

RESUME

Les théories neurochimiques actuelles sur les corrélats biologiques du comportement suicidaire impliquent principalement le système sérotoninergique. Cependant, la fonction catécholaminergique (noradrénergique et dopaminergique) semble également jouer un rôle, mais a été l'objet de moins d'investigations. Dans cette étude, dans une première partie, nous avons évalué la réponse

en hormone de croissance (GH) aux tests de stimulation par la clonidine (agoniste α_2 -adrénergique) et l'apomorphine (agoniste dopaminergique) chez 22 déprimés majeurs (DSM-III-R) de sexe masculin hospitalisés avec des antécédents de tentative de suicide, appariés pour l'âge avec 22 déprimés majeurs hospitalisés sans antécédents suicidaires. Les réponses hormonales après clonidine et apomorphine étaient également comparées aux taux de cortisol après dexaméthasone. Les pics moyens en GH après apomorphine étaient significativement différents entre les deux groupes: 6.27 ± 3.18 ng/ml chez les patients avec des antécédents suicidaires, et 17.40 ± 14.87 ng/ml chez les patients non-suicidaires ($F=11.78$, $p=0.001$). Aucune différence statistiquement significative n'existait entre les deux groupes pour les pics de GH après clonidine. En outre, les concentrations moyennes de cortisol après dexaméthasone n'étaient pas significativement différentes entre les suicidaires et les non-suicidaires. Aucune différence significative n'apparaissait pour les pics de GH après clonidine ou apomorphine entre les patients avec des antécédents de tentatives de suicide violentes et les patients ayant utilisés des moyens non-violents.

Dans une seconde partie, l'onde P300 et la variation contingente négative (VCN) ont été enregistrées chez 20 déprimés majeurs (DSM-III-R) hospitalisés comprenant des patients suicidaires ($n = 10$) et non-suicidaires ($n = 10$). Les résultats montraient une réduction significative des amplitudes du P 300 et de la VCN chez les patients avec des antécédents suicidaires comparés aux patients sans antécédents de tentative de suicide. En outre, une corrélation significative existait entre le score à l'échelle de risque suicidaire et l'amplitude de la VCN.

En conclusion, ces résultats suggèrent qu'une hypoactivité dopaminergique évaluée par une réponse déficitaire en GH après apomorphine et par une réduction de l'amplitude des potentiels P300 et VCN, pourrait être considérée comme un corrélat biologique du comportement suicidaire. Au contraire, les perturbations noradrénergiques, particulièrement au niveau des récepteurs α_2 -adrénergiques, semble jouer un rôle plus mineur. Par ailleurs, l'absence de suppression de la sécrétion de cortisol après dexaméthasone ne peut pas être considérée comme un marqueur biologique du comportement suicidaire.

SAMENVATTING

Biologische grondslagen van suïcidaal gedrag : neuroendocrinologische en psychofysiologische benadering van de rol der catecholamines

De catecholaminerge (noradrenerge en dopaminerge) functie lijkt een rol te spelen in de biologie van suïcidale gedragingen doch werd slechts weinig onderzocht. In een eerste tijd hebben we in deze studie de respons geëvalueerd van het groeihormoon op de testen met clonidine (een alfa2-adrenerge agonist) en apomorfine (een dopaminerge agonist) bij 22 mannelijke opgenomen depressieven in engere zin, met antecedenten van zelfmoordpogingen, gematched voor leeftijd met 22 depressieven in engere zin zonder suïcidale antecedenten. Het cortisolgehalte na dexamethasone werd eveneens geëvalueerd. De responsen van groeihormoon na toediening van apomorfine waren duidelijk zwakker bij suïcidale patiënten vergeleken met de niet-suïcidale patiënten.

Er kon geen verschil aangetoond worden tussen de 2 groepen voor maximale groeihormoonrespons na clonidine en voor de cortisolconcentraties na dexamethasone. In een tweede tijd hebben we de P300 golf en de negatief contingente variatie (NCV) opgenomen bij 20 depressieven in engere zin waarvan er 10 suïcidaal waren en 10 niet suïcidaal. De resultaten tonen een significante reductie aan van de amplitudes van de P300 en de NCV bij de patiënten met suïcidale antecedenten vergeleken met patiënten zonder antecedenten van zelfmoordpogingen.

Tot besluit kunnen we stellen dat deze resultaten suggereren dat een dopaminerge hypoactiviteit zou kunnen worden beschouwd als een biologisch correlaat voor suïcidaal gedrag.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBAR M., CAER Y., SCHENK L., CASTELNAU D. : Facteurs de stress psychosociaux et conduites suicidaires. *Encéphale* 19 : 179-185, (1993).
- AGNOLI A., FALASCHI P., BALDASSARRE M., ROCCO A., DEL ROSCIO S., D'URSO R., RUGGERI S. : Neuroendocrine approach in parkinsonian syndromes. In : Brambilla F., Racagni G., de Wied D. (eds), *Progress in Psychoneuroendocrinology*. Elsevier, Amsterdam, 1980, pp. 315-324.
- AGREN H. : Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlating with monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid. II. Suicide. *Psychiat. Res.* 3 : 225-236, (1980).
- AGREN H. : Life at risk : Markers of suicidality in depression. *Psychiat. Dev.* 1 : 87-104, (1983).
- AGREN H., MEFFORD I., RUDORFER M., LINNOILA M., POTTER W. : Interacting neurotransmitter system: a non-experimental approach to the 5-HIAA HVA correlation in human CSF. *J. Psychiatry. Res.* 20 : 175-193, (1986).
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION : Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, third edition, revised. American Psychiatric Press, Washington DC, (1987).
- ANSSEAU M., SCHEYVAERTS M., DOUMONT A., POIRRIER R., LEGROS J.J., FRANCK G. : Concurrent use of REM latency, dexamethasone suppression, clonidine and apomorphine tests as biological markers of endogenous depression. *Psychiat. Res.* 12 : 261-272, (1984).
- ANSSEAU M., von FRENCKELL R., CERFONTAINE J.L., PAPART P., FRANCK G., TIMSIT-BERTHIER M., GEENEN V., LEGROS J.J. : Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br. J. Psychiatry* 153 : 65-71, (1988).
- ARORA R.C., MELTZER H.Y. : Serotonergic measures in the brain of suicide victims : 5-HT-2 binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am. J. Psychiatry* 146 : 730-736, (1989).
- ASBERG M., THOREN P., TRASKMAN-BENDZ L., BERTILISSON L., RINGBERGER V. : Serotonin depression : A biochemical subgroup within the affective disorders ? *Science* 191 : 478-480, (1976a).
- ASBERG M., TRASKMAN L., THOREN P. : 5-HIAA in the cerebrospinal fluid : A biochemical suicide predictor. *Arch. Gen. Psychiatry* 33 : 1193-1197, (1976b).
- ASHTON H.V., MARCH V.R., MILLMAN J.E., RAWLINS M.D., TELFORD R., THOMPSON J.N. : The use of event-related slow potentials of the brain as an objective method to study the effects of centrally acting drugs. In Barber C. (ed.). *Evoked potentials*. MIT Press, London, (1980). pp. 535-538.
- AYUSO-GUTIERREZ J., CABRANES J., GARCIA-CAMBA E., ALMOGUERA I. : Pituitary-adrenal disinhibition and suicide attempts in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 22 : 1409-1412, (1987).
- BANKI C.M., ARATO M. : Amine metabolites and neuroendocrine response related to depression and suicide. *J. Affective Disord.* 5 : 223-232, (1983).
- BECK A.T. : Cognitive therapy and emotional disorders. International Universities Press, New York, (1976).

- BECK A.T. : Hopelessness as a predictor of eventual suicide. In : Mann J.J., Stanley M. (eds) : *Psychobiology of suicidal behavior*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 487 : 90-96, (1986).
- BESKOW J., GOTTFRIES C., ROOS B., WINBLAD B. : Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain : Postmortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta Psychiat. Scand.* 53 : 7-20, (1976).
- BOYER P., DAVILA M., SCHAUB C., NASSIET J. : Growth hormone response to clonidine stimulation in depressive states- Part I. *Psychiat. Psychobiol.* 1 : 189-195, (1986).
- BROWN G.L., GOODWIN F.K., BALLENGER J.C., GOYER P.F., MAJOR L.F. : Aggression in humans : Correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiat. Res.* 1 : 131-139, (1979).
- BROWN G.L., EBERT M.H., GOYER P.F., JIMERSON D.C., KLEIN W.J., BUNNEY W.E., GOODWIN F.K. : Aggression suicide, and serotonin : Relationship to CSF amine metabolites. *Am. J. Psychiat.* 139 : 741-746, (1982).
- BROWN R.B., MASSON B., STOLL P. : Adrenocortical function and suicidal behavior in depressive disorders. *Psychiat. Res.* 17 : 317-323, (1986).
- BUNNEY W.E. jr., FAWCETT J.A. : Possibility of a biochemical test for suicidal potential. *Arch. Gen. Psychiatry* 13 : 232-239, (1965).
- BUNNEY W.E. jr., FAWCETT J.A., DAVIS J.H., GIFFORD S. : Further evaluation of urinary 17-hydroxycorticosteroids in suicidal patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 21 : 138-150, (1969).
- CALLAWAY E. : Discussion : towards a pharmacology of information processing. In : Brunia C.H.M., Mulder G., Verbaten M.N. (eds) : *Event-Related Brain Research. EEG* (supl.) 42 : 173-176, (1991).
- CARACENI T.A., PARATI E.A., COCCHI D., MAININI P., MULLER E.E. : Neuroendocrine correlates in Huntington's chorea. In : Müller E.E., Agnoli A. (eds). *Neuroendocrine Correlates in Neurology and Psychiatry*. Elsevier, Amsterdam, (1979), pp. 167-178.
- CARROLL B.J. : The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br. J. Psychiatry* 140 : 292-304, (1982).
- CHARLES G., HANSENNE M. : Le potentiel lent P300. Intérêts cliniques dans trois pathologies et neurobiologie : une revue. *Encéphale* 18 : 225-236, (1991).
- CHARNEY D.S., HENINGER G.R., STERNBERG D.E., HAFSTAD K.M., GIGGINGS S., LANDIS D.H. : Adrenergic receptor sensitivity in depression : Effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* 39 : 290-294, (1982).
- CHECKLEY S.A., SLADE A.P., SHUR E. : Growth hormone and other responses to clonidine in patients with endogenous depression. *Br. J. Psychiatry* 138 : 51-55, (1981).
- CHECKLEY S.A., GLASS I.B., THOMPSON C., CORN T., ROBINSON P. : The GH response to clonidine in endogenous as compared with reactive depression. *Psychol. Med.* 14 : 773-779, (1984).
- COCCARO E.F., SIEVER L.J., KLAR H.M., MAURER G., COCHRAN K., COOPER T.B., MOHS R.C., DAVIS K.L. : Serotonergic studies in affective and personality disorder patients : Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch. Gen. Psychiatry* 46 : 587-599, (1989).
- COCCARO E.F., LAWRENCE T., TRETSMAN R., GABRIEL S., KLAR H.M., SIEVER L.J. : Growth hormone responses to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and healthy volunteers. *Psychiat. Res.* 39 : 129-139, (1992).
- CORN T.H., HALE A.S., THOMPSON C., BRIDGES P.K., CHECKLEY S.A. : A comparison of the growth hormone responses to clonidine and apomorphine in the same patients with endogenous depression. *Br. J. Psychiatry* 144 : 636-639, (1984).
- CORYELL W., SCHLESSER M.A. : Suicide and the dexamethasone suppression test in unipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 138 : 1120-1121, (1981).
- DIEKSTRA R.F.W. : The epidemiology of suicide and parasuicide. *Acta Psychiat. Scand.* 371 : 9-20, (1993).
- EL MASSIOUFI F., LESEVRE N. : Psychomotor retardation in depressed patients : an event-related study. *Neurophysiol. Clin.* 70 : 46-55, (1988).
- FRANCHIMONT P. : Le dosage radioimmunologique de l'hormone de croissance humaine. *Cah. Med. Lyonnais* 44 : 887-898, (1968).

- GOLDSTEIN R.B., BLACK D.W., NASRALLAH A., WINOKUR G. : The prediction of suicide. *Arch. Gen. Psychiatry* 48 : 418-422, (1991).
- HAMILTON M. : A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 23 : 56-62, (1960).
- HENRIKSSON M.M., HILLEVI M.A., MARTTUNEN M.J., HEIKKINEN M.E., ISOMETSA E.T., KUOPPASALMI K.I., LONNQVIST J.K. : Mental disorders and comorbidity in suicide. *Am. J. Psychiatry* 150 : 935-940, (1993).
- HUBAIN P., SIMONNET M., MENDLEWICZ J. : The dexamethasone suppression test in affective illness and schizophrenia : Relationship with psychotic symptoms. *Neuropsychobiology* 16 : 57-60, (1986).
- KOCSIS J.H., KENNEDY S., BROWN R.D., MANN J.J., MASON B. : Suicide and adrenocortical function. *Psychopharmacol. Bull.* 22 : 650-655, (1986).
- KLORMAN R., BRUMAGHIM J.T. : Stimulant drugs and ERPs. In : Brunia C.H.M., Mulder G., Verbanen M.N. (eds) : *Event-Related Brain Research. EEG* (suppl. 42 : 135-141, (1991).
- LAAKMANN G. : *Psychopharmacology and depression research*. Berlin, Springer-Verlag, 1990.
- LAKSHMI REDDY P., KHANNA S., SUBBASH M.N., CHANNABASAVANNA S.M., SRIDHARA RAMA RAO B.S. : CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry* 31 : 112-118, (1992).
- LAL S., MARTIN J.B. : Neuroanatomy and neuropharmacological regulation of neuroendocrine function. In : van Praag H.M., Lader M.H., Rafaelsen O.J., Sachar E.J. (eds). *Handbook of Biological Psychiatry — Part III Brain Mechanisms and Abnormal Behavior — Genetics and Neuroendocrinology*. Marcel Dekker, New York, (1980), pp. 101-167.
- LITTLE K.Y., CLARK T.B., RANC J., DUNCAN G.E. : Beta-Adrenergic receptor binding in frontal cortex from suicide victims. *Biol. Psychiatry* 34 : 596-605, (1993)
- MANN J.J., McBRIDE P.A., STANLEY M. : Postmortem monoamine receptor and enzyme studies in suicide. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 487 : 114-121, (1986).
- MANN J.J., McBRIDE P.A., ANDERSON GM., MIECZKOWSKI T.A. : Platelet and whole blood serotonin content in depressed inpatients : Correlations with acute life-time psychopathology. *Biol Psychiatry* 32 : 243-257, (1992).
- MATUSSEK N., ACKENHEIL M., HIPPIUS H., MULLER F., SCHRODER H.T., SCHULTES H., WASILEWSKI B. : Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiat. Res.* 2 : 25-36, (1980).
- MAYEUX R. : Parkinson's disease. *J. Clin. Psychiatry* 51 : 20-23, (1990).
- MEANA J.J., BARTUREN F., GARCIA-SEVILLA J.A. : Alpha-2-adrenoreceptors in the brain of suicide victims : Increased receptor density associated with major depression. *Biol. Psychiatry* 31 : 471-490, (1992).
- MELTZER H.Y., PERLINE R., TRICOU B.J., LOWY M.T., ROBERTSON A. : Effect of 5-Hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. II. Relation to suicide, psychosis, and depressive symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry* 41 : 379-387, (1984).
- MELTZER H.Y., ARORA R.C. : Platelet markers of suicidality. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 487 : 271-280, (1986).
- MONTGOMERY S.A., MONTGOMERY D. : Pharmacological prevention of suicidal behavior. *J. Affective Disord.* 4 : 291-298, (1982).
- NINAN P.T., van KAMMEN D.P., SCHEININ M., LINNOILA M., BUNNY W.E. jr., GOODWIN F.K. : CSF 5-Hydroxyindolacetic acid levels in suicidal schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 141 : 566-569, (1984).
- NINAN P.T., van KAMMEN DP., LINNOILA M. : Letter to the editor. *Am. J. Psychiatry* 142 : 148, (1985).
- NORMAN W.H., BROWN W.A., MILLER G.I., OVERHOLSER J.C. : The dexamethasone suppression test and completed suicide. *Acta Psychiatr. Scand.* 81 : 120-125, (1990).
- OHMORI T., ARORA R.C., MELTZER H.Y. : Serotonergic measures in suicide brain : The concentration of 5-HIAA, HVA, and tryptophan in frontal cortex of suicide victims. *Biol. Psychiatry* 32 : 57-71, (1992).
- OSTROFF R., GILLER E., BONESE K., EBERSOLE E., HARKNESS L., MASON J. : Neuroendocrine risk factors of suicidal behavior. *Am. J. Psychiatry* 139 : 1323-1325, (1982).
- PFEFFER C., STOKES P., SHINDLEDECKER R. : Suicidal behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal axis indices in child psychiatric inpatients. *Biol. Psychiatry* 29 : 909-917, (1991).

- PITCHOT W., GONZALEZ MORENO A., ANSSEAU M., LEMBREGHTS M., JAMMAER R., REEL C., WAUTHY J., SULON J., LEGROS J.J. Development of a serotonergic neuroendocrine challenge for the biological assessment of depressive disorders. *Neuroendocrinology Letters* 15 : 336, (1993a).
- PITCHOT W., ANSSEAU M., WAUTHY J., GONZALEZ MORENO A., HANSENNE M., LEMBREGHTS M., JAMMAER R., REEL C., GROS-GEAN J., SULON J., LEGROS J.J. The flesinoxan/5-HT_{1A} receptor challenge in major depression : A pilot study. *Neuroendocrinology Letters* 15 : 336, (1993b).
- PITCHOT W., ANSSEAU M., HANSENNE M., WAUTHY J., GONZALEZ MORENO A., JAMMAER R., REEL C., LEMBREGHTS M., PAPART P., GROS-GEAN J., DEVROYE A., SULON J., LEGROS J.J. : Flesinoxan/5-HT_{1A} receptor challenge in major depression and suicidal behavior. CINP regional workshop on : Critical issues in the treatment of affective disorders. Paris, March (1994).
- PITCHOT W., GONZALEZ MORENO A., HANSENNE M., WAUTHY J., ANSSEAU M. : Rôle du système dopaminergique dans la dépression : Corrélat cliniques du test à l'apomorphine. *Acta Psychiatr. Belg.* 93 : 343-358, (1993).
- PITCHOT W., GONZALEZ MORENO A., HANSENNE M., ANSSEAU M. : Effect of antidepressant therapy on the growth hormone response to apomorphine. *Neuropsychobiology*. (sous presse).
- PLUTCHIK R., van PRAAG H.M., CONTE H.R., PILARD S. : Correlates of suicide and violence risk 1 : The suicide measure. *Compr. Psychiatry* 30 : 296-302,
- PRASAD A.J. : Neuroendocrine differences between violent and non violent parasuicides. *Neuropsychobiology* 13 : 157-159, (1985).
- RANDRUP A., MUNKVAD L., FOG R. : Mania, depression, and brain dopamine. In : Essman W.B., Valzelli L. (eds). *Current Developments in Psychopharmacology*. Spectrum Publications, New York, (1975), pp. 207-229.
- RICH C.L., YOUNG D., FOWLER R.C. : San Diego Suicide Study, I : young vs old subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* 43 : 577-582, (1986).
- ROBBINS D.R., ALESSI N.E. : Suicide and the dexamethasone suppression test in adolescence. *Biol. Psychiatry* 20 : 107-110, (1985).
- ROCKSTROH B., ELBERT T., LUTZENBERGER W., BIRBAUMER N. : Slow brain potentials and behavior. Urban and Schwarzenberg, 1982.
- ROSLER F., MANZEY D., SOJKA B. : Delineation of psychopharmacological effects by means of endogenous event-related brain potentials : An exemplification with flupentixol. *Neuropsychobiology* 13 : 81-92, (1985).
- ROTH W.T., DUNCAN C.C., PFEFFERBAUM A., TIMSIT-BERTHIER M. : Applications of cognitive ERPs in psychiatric patients. In McCallum W.C., Zappoli R., Denoth F. (eds) : *Cerebral psychophysiology : Study in Event-Related Potentials*. EEG suppl. 38 : 419-438, (1986).
- ROY A., NINAN P., PICKAR D., van KAMMEN D., LINNOILA M., PAUL S. : CSF monoamine metabolites in chronic schizophrenic patients who attempt suicide. *Psychol. Med.* 15 : 335-340, (1985).
- ROY A., AGREN A., PICKAR D., LINNOILA M., DORAN A., CUTLER N., PAUL S. : Reduced CSF concentrations of homovanillic acid and homovanillic acid to 5-hydroxyindolacetic acid ratios in depressed patients : Relationship to suicidal behavior and dexamethasone nonsuppression. *Am. J. Psychiatry* 143 : 1539-1545, (1986).
- ROY A., DE JONG J., LINNOILA M. : Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients : A 5-years follow-up study. *Arch. Gen. Psychiatry* 46 : 609-612, (1989a).
- ROY A., PICKAR D., DE JONG J., KAROUM F., LINNOILA M. : Suicidal behavior in depression : Relationship to noradrenergic function. *Biol. Psychiatry* 25 : 341-350, (1989b).
- ROY A., KAROUM F., POLLACK S. : Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempts suicide. *Arch. Gen. Psychiatry* 49 : 447-450, (1992a).
- ROY A. : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and suicidal behavior in depression. *Biol. Psychiatry* 32 : 812-816, (1992b).
- ROY-BYRNE P., POST R., RUBINOW D.R., LINNOILA M., SAVARD R., DAVIS D. : CSF 5-HIAA and personal and family history of suicide in affectively ill patients : a negative study. *Psychiatry Res.* 10 : 263-274, (1983).
- RUDD M.D., DAHM P.F., RAJAB M.H. : Diagnostic comorbidity in persons with suicidal ideation and behavior. *Am. J. Psychiatry* 150 : 928-934, (1993).

- SCHITTECATTE M., CHARLES G., MACHOWSKI R., WILMOTTE J. : Tricyclic wash-out and growth hormone response to clonidine. *Br. J. Psychiatry* 154 : 858-863, (1989).
- SCHMIDTKE A., FLECKENSTEIN P., BECKMANN H. : The dexamethasone suppression test and suicide attempts. *Acta Psychiatr. Scand.* 79 : 276-282, (1989).
- SECUNDA S., CROSS C., KOSLOW S., KATZ M., KOCISIS J., MAAS J., LANDIS H. Biochemistry and suicidal behavior in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 21 : 756-767, (1986).
- SELIGMAN M.E.P. : Depression and learned helplessness. In : Friedman R., Katz M. (eds) : *The psychology of depression : Contemporary theory and research*, (1976), pp. 83-113.
- SIEVER L.J., UHDE T.W., SILBERMAN E.K., JIMERSON D.C., ALOI J.A., POST R.M., MURPHY D.L. : Growth hormone response to clonidine as a probe of noradrenergic receptor responsiveness in affective disorder patients and controls. *Psychiat. Res.* 6 : 171-183, (1982).
- SIEVER L.J., UHDE T.W. : New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression : Effects of the alpha-2- adrenergic agonist clonidine. *Biol. Psychiatry* 19 : 131-156, (1984).
- SULON J., DEMEY-PONSART E., BAUDUIN E., SODOYEZ J.C. : Radioimmunoassay of corticosterone, cortisone and cortisol. Their application to human cord and maternal plasma. *J. Steroid. Biochem.* 9 : 671-676, (1978).
- TARGUM S.D., ROSEN L., CAPODANNO A.E. : The dexamethasone suppression test in suicidal patients with unipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 140 : 877-879, (1983).
- THOMPSON J.W., NEWTON P., POCOCK P.V., COOPER R., CROW H., McCALLUM W.C., PAPA-KOSROPOULOS D. : Preliminary study of pharmacology of CNV in man. In : D.A. Otto (ed.), *Multidisciplinary Perspectives in Event Related Brain Potential*. Research U.S. Government Printing Office, Washington R.C., (1978), pp.51-56.
- TIMSIT-BERTHIER M. : Variation contingente négative et composantes endogènes du potentiel évoqué. *Rev. E.E.G. Neurophysiol.* 14 : 77-96, (1984).
- TIMSIT-BERTHIER M., MANTANUS H., ANSSEAU M., DEVOITILLE J.M., DAL MAS A., LEGROS J.J. : Contingent negative variation in major depressive patient. In : Johnson R., Rohrbaugh J.W., Parasuraman R. (eds). *Current trends in event related potentials research*. Elsevier, (1987), pp. 761-771.
- TIMSIT-BERTHIER M. : Contingent negative variation (CNV) in psychopharmacology. In : Brunia C.H.M., Mulder G., Verbaten M.N. (eds). *Event-Related Brain Research*, EEG suppl. 42 : 142-152, (1991).
- TRASKMAN L., ASBERG M., BERTILSSON L., SJOSTRAND L. : Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch. Gen. Psychiatry* 38 : 631-636, (1981).
- TRASKMAN-BENDZ L., ALLING C., ALSEN M., REGNELL G., SIMONSSON P., OHMAN R. : The role of monoamines in suicidal behavior. *Acta Psychiatr. Scand.* 87 : (suppl. 371) : 45-47, (1993).
- van PRAAG H.M., KORF J. : Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacology* 19 : 199-203, (1971).
- van PRAAG H.M. : Depression, suicide and metabolism of serotonin in the brain. *J. Affective Disord.* 4 : 275-290, (1982).
- van PRAAG H.M. : CSF 5-HIAA and suicide in non-depressed schizophrenics (letter). *Lancet* 2 : 977-978, (1983).
- WEISSMAN M.M., KLERMAN G.L., MARKOWITZ J.S., OUELLETTE R. : Suicide ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *N. Engl. J. Med.* 321 : 1209-1214, (1989).
- WILLNER P. : Dopamine and depression : A review of recent evidence. II Theoretical approaches. *Brain Res. Rev.* 6 : 225-236, (1983).
- WILLNER P. : Depression. A Psychobiological synthesis. New York, Wiley, (1985).

Dr W. PITCHOT,
Unité de Psychiatrie
CHU du Sart-Tilman
B-4000 Liège.