



Biomarqueurs dans deux troubles des conduites bien caractérisés : trouble des conduites alimentaires et trouble des conduites suicidaires

Bénédicte Nobile

► To cite this version:

Bénédicte Nobile. Biomarqueurs dans deux troubles des conduites bien caractérisés : trouble des conduites alimentaires et trouble des conduites suicidaires. Sciences agricoles. Université Montpellier, 2018. Français. NNT : 2018MONTT094 . tel-02073208

HAL Id: tel-02073208

<https://theses.hal.science/tel-02073208>

Submitted on 19 Mar 2019

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.

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Biologie Santé

École doctorale CBS2

Unité de recherche INSERM U1061

**Biomarqueurs dans deux troubles des conduites bien
caractérisés : Trouble des conduites alimentaires et
Trouble des conduites suicidaires**

Présentée par Bénédicte NOBILE

Le 04 Décembre 2018

**Sous la direction du Pr. Sébastien Guillaume
Et du Pr. Philippe Courtet**

Devant le jury composé de

Mr. Le Professeur Philippe Courtet

Mr. Le Professeur Lucas Giner (Rapporteur)

Mme. Le Professeur Nathalie Godart (Rapporteur)

Mme. Le Professeur Bénédicte Gohier (Président du jury)

Mr. Le Professeur Sébastien Guillaume

Mme. Le Docteur Emilie Olié



**UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER**

Merci au **Professeur Philippe Courtet** d'avoir co-dirigé ce travail de thèse. Vous m'avez beaucoup appris et apporté tout au long de ce travail et je vous en suis sincèrement reconnaissante. Il me reste encore beaucoup à apprendre afin de devenir un chercheur aguerri et j'espère encore pouvoir bénéficier de vos précieux conseils et de vos qualités scientifiques ainsi que de publier encore de belles études avec vous. Merci pour votre soutien tout au long de ce travail. Recevez ici le témoignage de ma profonde gratitude et reconnaissance.

Merci au **Professeur Lucas Giner** de me faire l'honneur de rapporter ce travail. Tes travaux sur les troubles des conduites suicidaires sont absolument passionnants ainsi que des exemples à suivre. J'ai eu l'occasion de te connaître lors de ton passage à l'INSERM et j'en garde un très bon souvenir. Ta bonne humeur et ton dynamisme, entre autres, font de toi une personne avec qui l'on a plaisir à travailler. Reçois ici le témoignage de ma profonde gratitude et reconnaissance.

Merci au **Professeur Nathalie Godart** de me faire l'honneur de rapporter ce travail. Vous êtes l'une des expertes TCA française. Votre dynamisme et vos capacités de recherches sont des exemples à suivre. Vos travaux sur les TCA sont impressionnants et riches. Recevez ici le témoignage de ma profonde gratitude et reconnaissance.

Merci au **Professeur Bénédicte Gohier** de me faire l'honneur de siéger à ce jury. Vos travaux en psychiatrie sont extrêmement intéressants. Vos qualités scientifiques sont des exemples à suivre. Recevez ici le témoignage de ma profonde gratitude et reconnaissance.

Merci au **Professeur Sébastien Guillaume** d'avoir co-dirigé ce travail de thèse. Vous m'avez appris ce qu'était la recherche clinique et je vous en suis extrêmement reconnaissante. Votre soutien et votre disponibilité ont été sans failles durant ces trois années et pour cela je vous remercie. J'espère encore bénéficier de vos précieux conseils et de votre expertise et publier encore de belles études avec vous. Je vous remercie encore pour tout. Recevez ici le témoignage de ma profonde gratitude et reconnaissance.

Merci au **Docteur Emilie Olié** de me faire l'honneur de siéger à ce jury. Tes connaissances scientifiques et tes capacités de recherches sont des exemples à suivre. Tes qualités humaines et scientifiques font de toi une personne avec qui c'est un plaisir de travailler et de réaliser des études. Je te remercie pour le soutien dont tu as fait preuve durant ce travail de thèse. Reçois ici le témoignage de ma profonde gratitude et reconnaissance.

A mes parents, sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui. Votre soutien et vos encouragements sans failles tout au long de ma vie ont été mon carburant. Vous représentez absolument tout à mes yeux. Nous avons traversé des épreuves particulièrement difficiles ces dernières années mais notre amour a été notre force et nous avons surmonté ces épreuves. Aucun mot ne peut décrire ni l'amour ni la gratitude que je vous porte. Je vous aime de tout mon cœur. Je vous dédie ce travail, qui à mes yeux est notre travail.

A Géraldine, Richard et leurs enfants. Je vous remercie du fond du cœur de m'avoir soutenu durant toutes ces années. Vous faites partie intégrante de ma famille, mes parents adoptifs. Vous avez toujours été là pour moi et lorsque je viens chez vous vous me recevez toujours comme une princesse. Vous faites partie des personnes les plus extraordinaires et gentilles que j'ai pu rencontrer. Je suis fier de vous connaître. Je vous remercie du plus profond de mon cœur pour tout.

A la famille Lévy. Je vous remercie sincèrement pour votre présence et votre soutien pendant toutes ces années. Vous m'avez dès le début accueilli à bras ouverts. C'est un réel plaisir de vous voir à chaque fois et tous ces moments passés avec vous resteront à jamais dans mon esprit. Vous m'avez toujours soutenue et je vous en suis reconnaissante.

A Catherine, mon *parabatai*. Quelques lignes ne suffiront pas à décrire l'estime que je te porte. Tu as toujours été là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments. Tu es mon pilier au travail et tu fais partie des personnes grâce à qui j'ai pu tenir. Je te remercie sincèrement pour tout.

A Aurélie, ma binôme capricorne. Ta bonne humeur et tes sarcasmes font partis de ce qui me redonne le sourire au travail. Tu es quelqu'un de formidable, avec le cœur sur la main et tu as toujours su être là pour moi quand j'en avais besoin. Je te suis extrêmement reconnaissante pour tout.

A Laure, je te remercie pour ta présence et ton soutien à toute épreuve depuis l'époque de la faculté. Tu as été l'un de mes moteurs pour le concours de l'internat (el tyranos) et tu m'as toujours encouragée pendant l'internat. Tu as toujours été là quand j'en ai eu besoin quel que soit l'heure. Tu es une personne exceptionnelle et je te suis reconnaissante pour tout ce que tu as fait.

A Laura, ma cacahuète. Depuis la première année, une amitié à toute épreuve est née. Tu as toujours su me pousser à donner le meilleur de moi-même. Nous avons toujours été là l'une pour l'autre et je sais que cela sera le cas encore de nombreuses années. Je te remercie sincèrement pour tout.

A Agathe, ma gatou. Je te remercie pour ta présence et ton soutien pendant toutes ces années. Nos longues sessions de révisions depuis la deuxième année ont payé. Nous avons tout partagé pendant la fac et je ne l'oublierai jamais. On en a fait du chemin depuis, et malgré le temps qui passe notre amitié reste et je sais qu'elle durera encore. Je te remercie du fond du cœur pour tout.

A Olivia, merci pour ta présence et ta bonne humeur durant toutes ces années. Ta gaité a toujours été d'un grand réconfort pour moi. Tu sais trouver les mots pour redonner le sourire. Je te remercie sincèrement pour tout.

A Alexandra et sa famille. Je vous remercie tous. Vous avez toujours su me soutenir et m'accueillir chez vous comme si je faisais partie de la famille. C'est toujours un immense plaisir de vous voir. Je vous suis reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi.

A Isabelle, Jorge, Edith, Laure-Anne, Séverine, Sylvaine et à toute l'équipe de l'unité INSERMU1061, je vous remercie du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait. Vous m'avez tous accueillie à bras ouverts, soutenue, aidée et formée. Ce travail est aussi le vôtre. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour tout.

A Déborah et Dimitri, la « team labo ». Merci pour tous ces bons moments qui rendent nos journées de travail moins difficiles et merci pour le soutien dont vous avez fait preuve. Notre conversation WhatsApp reste la meilleure que je puisse avoir.

A Aurélie, Adeline, Eugénie, Floriane, Sophie, Thibault et tous les autres, je vous remercie pour tous ces bons moments passés tous ensemble qui m'ont permis de tenir. Vous avez tous à votre manière contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous remercie sincèrement.

A Nicole, Gérard, Gaby et Valérie, je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements pendant toutes ces années.

A l'ensemble du laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie (Olivier, Martine, Pierre, Juliette, Soukeyna, Sandrine...), je vous remercie pour ces quatre magnifiques années passées à réaliser mes gardes chez vous. Vous m'avez beaucoup appris et apporté. Je vous remercie sincèrement.

Aux Internes de l'AIPHMN (Clara, Romain, Anas...) et aux internes de la filière IPR (Guillaume, Alice, Pierre-Edouard, Cosette...), je vous remercie pour ces quatre années riches en émotions passées à vos côtés.

A Maude, Chloé, Mathieu, Ismaël, Harold, merci pour tout le travail que vous réalisez. Et merci pour toutes les fois où nous avons « traumatisés » de pauvres patientes innocentes, au final ça reste de bons souvenirs.

Merci à l'ensemble des membres du service d'urgences et post-urgences, les médecins, l'ensemble de l'équipe soignante.

Merci aux volontaires patients et témoins qui ont accepté de donner un peu de leurs temps pour que ces protocoles de recherche puissent se faire.

Résumé :

Les troubles des conduites alimentaires (TCA) et les troubles des conduites suicidaires (TCS) sont des pathologies mentales graves. Ces deux troubles représentent un problème de santé publique majeur. En effet, il s'agit de pathologies pour lesquelles les pronostics sont médiocres, ayant un impact lourd sur la vie des patients et de leur entourage et représentant un coût élevé pour la société. Il n'existe actuellement aucun biomarqueur validé dans l'une ou l'autre de ces pathologies. L'objectif de ce travail est de réussir à identifier de potentiels biomarqueurs dans ces deux troubles. L'identification de biomarqueurs potentiels pourrait être utile dans divers domaines : faciliter le diagnostic des patients, améliorer la prise en charge des patients et enfin servir de cibles thérapeutiques dans le but d'élaborer de nouveaux traitements plus efficaces. Nous présenterons dans ce travail l'intérêt et l'utilisation des biomarqueurs en psychiatrie puis deux axes d'exploration des TCA ainsi qu'un axe d'exploration des TCS: l'approche neuropsychologique ainsi que l'approche biologique pour les TCA et l'approche génétique pour les TCS. Concernant les TCA, nos résultats suggèrent un intérêt potentiel des oestro-progestatifs dans l'amélioration des fonctions cognitives des patientes. Au sujet des TCS, il semblerait que deux des polymorphismes génétiques que nous avons étudiés (l'un du gène *MOR* et l'autre du gène *SKA2*) soient associés avec le risque d'émergence d'idées suicidaires au cours de l'initiation d'un traitement antidépresseur. Si ces études étaient répliquées, ces divers éléments pourraient s'avérer être des outils diagnostics et thérapeutiques.

Mots clés :

Trouble des conduites alimentaires, Trouble des conduites suicidaires, Oestro-progestatifs, Fonctions cognitives, Génétique, Emergence d'idées suicidaires

Abstract:

Eating Disorders (EDs) and Suicidal Behavior (SB) are severe mental illnesses. Those two disorders represent a major public health problem. Indeed, those pathologies present a poor prognosis, induce a heavy impact on patient and their families and represent an important cost for society. There is currently no validated biomarker in one or the other disorder. The goal of this work is to successfully identify potential biomarkers in both disorders. The identification of potential biomarkers could be useful in various areas: facilitating patient's diagnosis, improving patient management, and serving as therapeutic targets for the development of new and more effective treatments. We will present in this work the interest and the use of biomarkers in psychiatry then two axes of exploration of EDs and finally an axis of exploration of SB: the neuropsychological approach as well as the biological approach for EDs and genetic approach for SB. Regarding TCA, our results suggest a potential interest of estrogen-progestins in improving the cognitive functions of patients. With regards to SB, it appears that two of the genetic polymorphisms we studied (one from the *MOR* gene and the other from the *SKA2* gene) are associated with the risk of suicidal ideation during the initiation of suicide an antidepressant treatment. If those studies are replicated, those elements could peep out diagnostic and therapeutic tools.

Keywords:

Eating Disorders, Suicidal Behavior, estrogen-progestins, cognitive functions, genetic, treatment emergent suicidal ideation

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	p9
Chapitre I : Biomarqueurs en psychiatrie.....	p12
A) Définition et validation des biomarqueurs.....	p13
1) Définition.....	p13
2) Identification et validation d'un biomarqueur.....	p15
B) Les différents types de biomarqueurs.....	p17
1) Biomarqueurs diagnostiques.....	p17
2) Biomarqueurs pronostiques.....	p18
3) Biomarqueurs de réponse pharmacologique.....	p18
C) Biomarqueurs en psychiatrie.....	p19
1) Historique.....	p19
2) Biomarqueurs putatifs en psychiatrie.....	p21
2.1) Biomarqueurs biologiques.....	p22
2.1.1) Biomarqueurs génétiques.....	p22
2.1.2) Biomarqueurs épigénétiques.....	p23
2.1.3) Biomarqueurs protéiques.....	p24
2.2) Biomarqueurs neuropsychologiques.....	p25
2.3) Biomarqueurs d'imagerie.....	p26
3) Problématiques d'utilisation des biomarqueurs en psychiatrie.....	p27
4) Vers une utilisation Trans dimensionnelle.....	p29
Chapitre II : Les Troubles des conduites alimentaires : Généralités.....	p30
A) Les catégories diagnostiques.....	p31
1) L'anorexia nervosa.....	p32
2) La bulimia nervosa.....	p33
3) L'accès hyperphagique.....	p35
4) Les Troubles des Conduites Alimentaires non spécifiques.....	p36
5) Pronostic et évolution.....	p37
6) Les limites d'un diagnostic clinique et catégoriel.....	p38
B) Etiopathogénie des troubles des conduites alimentaires.....	p40
1) Facteurs prédisposant.....	p41
1.1) Facteurs génétiques.....	p41
1.2) Facteurs socio-culturels.....	p43
1.3) Facteurs familiaux.....	p44
2) Facteurs déclenchants.....	p45
3) Facteurs pérennisant.....	p46
Chapitre III : Biomarqueurs neuropsychologiques des Troubles des Conduites Alimentaires	
A) Définitions.....	p49
B) Neuropsychologie de l'anorexia nervosa.....	p50

1) Flexibilité cognitive.....	p50
2) Cohérence centrale.....	p52
3) Prise de décision.....	p53
4) Attention et Concentration.....	p55
C) Neuropsychologie de la bulimia nervosa.....	p57
D) Fonctions cognitives et hormones sexuelles.....	p59
1) Effet des hormones sexuelles sur les fonctions cognitives dans la population générale.....	p59
2) Trouble des conduites alimentaires et hormones sexuelles.....	p61
3) Effet de la prise de contraception hormonale sur les fonctions cognitives des patientes ayant un Trouble des Conduites Alimentaires.....	p62
E) Conclusions et Perspectives.....	p89
Chapitre IV : Biomarqueurs inflammatoires dans l’Anorexia Nervosa.....	p90
A) Définitions.....	p91
1) Rôles des cytokines.....	p91
2) Cytokines et psychiatrie.....	p92
B) Lien entre inflammation et Anorexia Nervosa.....	p93
1) Inflammation dans l’Anorexia nervosa.....	p93
2) Les cytokines : Biomarqueurs traits ou états de l’Anorexia Nervosa ?	p96
C) Conclusions et perspectives.....	p106
Chapitre V : Les Troubles des Conduites Suicidaires : Généralités.....	p107
A) Définitions.....	p109
1) Les Troubles des Conduites Suicidaires et le DSM-5.....	p109
2) Facteurs de risques cliniques.....	p110
3) Les limites d’un diagnostic clinique.....	p111
B) Etiopathogénie des troubles des conduites suicidaires.....	p111
1) Modèle « stress-vulnérabilité » : définition.....	p111
2) Biomarqueurs génétiques putatifs des troubles des conduites suicidaires	p112
Chapitre VI : Emergence et aggravation des idées suicidaires au cours de l’initiation d’un traitement antidépresseur.....	p115
A) Polémique internationale.....	p116
B) Définitions.....	p145
C) Les facteurs de risques sociodémographiques et cliniques.....	p146
1) Facteurs de risques sociodémographiques et cliniques.....	p146
2) Facteurs de risques liés aux antidépresseurs.....	p148
D) Les facteurs de risques génétiques.....	p168
1) Données de la littérature.....	p168
2) Nouvelles voies d’intérêts.....	p171
E) Conclusions.....	p215
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	p216

INTRODUCTION

Les troubles des conduites alimentaires (TCA) et les troubles des conduites suicidaires (TCS) sont des pathologies mentales graves pour lesquelles il n'existe actuellement aucun biomarqueur validé. Les TCA ont une prévalence d'environ 3% dans la population générale féminine avec d'importants taux de mortalité (Nagl et al., 2016; Ramoz et al., 2013). En ce qui concerne les TCS, il y a 800 000 décès par an par suicide et 20 à 30 fois plus de tentatives de suicides (TS) (Zalsman et al., 2016). Ces pathologies représentent un réel problème de santé publique impliquant des coûts de soins de santé importants, par exemple le suicide représente un coût direct de plus d'un milliards d'euros par an et un coût indirect de plus de huit milliards d'euros en France (Vinet et al., 2014). En effet, les patients atteints de ces troubles nécessitent une lourde prise en charge de par leurs multiples et longues hospitalisations ainsi que de par la chronicité de ces pathologies. Effectivement, en moyenne plus de 20% des patients ayant présenté un TCA évoluent vers la chronicité (Steinhausen, 2002) et environ 23% des patients ayant fait une TS récidiveront à 5 ans (Carroll et al., 2014). Qui plus est, ces troubles ont un impact sur la qualité de vie des patients et de leur entourage. En outre, n'ayant pas à disposition de biomarqueurs validés, leurs diagnostics reposent uniquement sur la clinique, limitant l'identification des populations à risque. Dans ce contexte, l'étude de la physiopathologie de ces troubles, la découverte de biomarqueurs et l'apport de nouvelles cibles thérapeutiques sont essentiels. Nous présenterons dans ce travail l'intérêt et l'utilisation des biomarqueurs en psychiatrie puis deux axes d'exploration des TCA ainsi qu'un axe d'exploration des TCS qui pourraient significativement améliorer le diagnostic ainsi que la prise en charge des patients atteints de ces troubles : l'approche neuropsychologique ainsi que l'approche biologique pour les TCA et l'approche génétique

pour les TCS. Les travaux présentés ici ont été réalisés sous la direction du Pr S.Guillaume et du Pr P.Courtet (Université Montpellier, Département d'Urgences et Post-Urgences Psychiatriques du CHU de Montpellier, INSERMU1061).

Ce travail est organisé en plusieurs chapitres :

- Nous nous intéresserons dans un premier temps à l'intérêt des biomarqueurs en psychiatrie
- Puis nous nous intéresserons au travail réalisé sur les biomarqueurs dans les TCA
 - Nous décrirons d'abord les TCA, leur physiopathologie et les limites de leur prise en charge
 - Nous aborderons l'étude des biomarqueurs neuropsychologiques dans les TCA
 - Enfin nous parlerons de l'étude des biomarqueurs inflammatoires dans les TCA
- Nous nous intéresserons ensuite au travail réalisé sur les biomarqueurs dans les TCS
 - Nous décrirons d'abord les TCS, leur physiopathologie et les limites de leur prise en charge
 - Puis nous aborderons l'étude génétique de l'émergence d'IS au cours du traitement antidépresseurs

Articles présentés dans cette thèse

Articles publiés :

- *Antidepressants and Suicide Risk: Harmful or Useful?* Courtet P, Nobile B, Lopez Castroman J. Handbook of Suicidal Behavior, 2017
- *Tianeptine is associated with lower risk of suicidal ideation worsening during the first weeks of treatment onset compared with other antidepressants: A naturalistic study.* Nobile B, Jaussent I, Gorwood P, Lopez Castroman J, Olié E, Guillaume S, Courtet P. Journal of Psychiatric Research, 2018

Articles en révisions :

- *Polymorphisms of opioidergic system and emergence or aggravation of suicidal ideation at antidepressant onset in a large naturalistic cohort of MDD patients.* B Nobile, N Ramoz, I Jaussent, Ph Gorwood, E Olié, J Lopez Castroman, S Guillaume, Ph Courtet
- *Hormonal contraception use is associated with better attention and decision-making in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa.* B Nobile, L Maimoun, I Jaussent, S Beziat, M Seneque, S Thiebaut, K Dupuis-Maurin, P Lefebvre, Ph Courtet, E Renard, S Guillaume

Article en préparations :

- *Polymorphisms of genes of stress pathway and emergence of suicidal ideation at antidepressant onset.* B Nobile, N Ramoz, PhD, I Jaussent, S Guillaume, Ph Gorwood, Ph Courtet

CHAPITRE I : BIOMARQUEURS EN PSYCHIATRIE

A) Définition des biomarqueurs

1) Définition

Le concept de biomarqueurs est un concept ancien qui remonte à la fin du XIX^e siècle. En effet, l'un des premiers biomarqueur identifié a été la glycémie dosée dès 1848, permettant de caractériser le diabète et, aujourd'hui, d'évaluer l'efficacité des molécules antidiabétiques. Néanmoins, le terme de « biomarqueur » a réellement émergé au cours de ces 20 dernières années. Selon la définition du National Institute of Health (NIH), un biomarqueur est : « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » (Biomarkers Definitions Working Group., 2001). Cette définition conduit à deux notions importantes : un biomarqueur doit être mesurée avec fiabilité et précision ; le biomarqueur possède un caractère potentiellement indirect porté par un ou plusieurs paramètres biologiques (génétique, épigénétique, protéines...) qui permet de caractériser un état physiologique ou pathologique, l'évolution d'une maladie ou la réponse à un traitement ("Biomarqueurs et produits de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé," n.d.).

Les biomarqueurs, aujourd'hui, sont extrêmement divers et multiples, se présentant sous différentes formes (physiques et biologiques) et couvrant différents domaines d'application allant du développement pharmaceutique à la médecine clinique. Afin de pouvoir différencier les différents types de biomarqueurs, le NIH a proposé une classification de ceux-ci (cf. tableau ci-après).

Figure 1 : Définition des biomarqueurs selon le NIH. D'après (Biomarkers Definitions Working Group., 2001; Romanetto, 2011)

Dénomination	Définition
Biomarqueur	Caractéristique biologique mesurée de façon objective et évaluée comme un indicateur soit d'un processus biologique normal ou pathologique, soit de réponse pharmacologique résultant d'une intervention thérapeutique
Biomarqueur de type 0	Marqueur biologique de la progression de la maladie relié à un paramètre clinique connu
Biomarqueur de type I	Marqueur biologique qui reflète les effets d'une thérapeutique selon son mécanisme d'action
Biomarqueur de type II	Marqueur biologique considéré comme un critère de substitution : une modification de ce biomarqueur est associée à un bénéfice clinique ou à un risque
Critère de substitution [ou « Surrogate endpoint »]	Catégorie de marqueurs destinés à se substituer à un critère d'évaluation clinique devant permettre de déterminer le bénéfice clinique ou le risque à partir de données épidémiologiques, thérapeutiques ou physiopathologiques
Critère d'évaluation clinique [ou « Clinical end point »]	Caractéristique ou variable qui reflète l'état du patient.
Marqueur pronostique	Marqueur permettant de différencier des catégories de patients à différents risques pour une évolution déterminée, indépendamment du choix du traitement administré (ou du choix de ne pas administrer de traitement)
Marqueur prédictif	Marqueur permettant de prévoir les éventuels bénéfices (efficacité) et risques (toxicité) d'un traitement selon le statut du marqueur.

Depuis quelques années, il existe un engouement de plus en plus important dans la recherche de biomarqueurs, notamment en cancérologie. Ceci s'explique notamment par la pression économique liée au développement de nouveaux produits thérapeutiques et au taux

d'échecs durant les phases d'essais cliniques. Effectivement, seul 1 à 2 médicaments sur 10 entrants en phase de développement clinique seront mis sur le marché (van Gool et al., 2010). Dans ce contexte, il apparaît donc évident de chercher des marqueurs permettant de mieux sélectionner les molécules thérapeutiques (de part une meilleure identification des cibles thérapeutiques) ou de mieux identifier les patients pouvant en bénéficier. En effet, certains patients ne seront pas répondeurs au traitement (dû notamment à des mutations génétiques par exemple) et certains auront des risques plus accrus d'avoir des effets secondaires voir toxiques (i.e. métaboliseurs lents). Qui plus est, l'augmentation de la performance des techniques disponibles et la baisse des coûts associés facilitent les recherches. C'est ainsi que la thérapeutique tend de plus en plus vers une médecine personnalisée et non plus uniquement une thérapeutique « traditionnelle » (prescription du même médicament à l'ensemble des patients présentant les mêmes symptômes).

2) Identification et validation d'un biomarqueur

La découverte ainsi que l'évaluation scientifique d'un biomarqueur sont les premières étapes. La découverte de celui-ci se fait grâce aux connaissances des mécanismes physiopathologiques qui permettent de choisir un candidat possible (gène, protéine...). Une fois un potentiel biomarqueur sélectionné, il est nécessaire d'étudier la corrélation entre la présence ou l'intensité d'expression d'un marqueur avec : la survenue d'une pathologie ; le pronostic de celle-ci ou encore la réponse au traitement, selon le type de biomarqueur recherché (Romanetto, 2011). Ainsi il s'agit de comparer la présence ou l'expression du biomarqueur soit : dans une population de patients atteints d'une pathologie comparée à une population de patients sains ; dans une population de patients atteints d'une pathologie catégorisée selon les stades de cette maladie ou enfin dans une population de patients recevant un traitement catégorisée selon la réponse à ce traitement. Lors de cette étape, il est important

de répliquer les résultats obtenus sur de larges et différentes populations afin de s'assurer qu'il existe un lien réel entre le biomarqueur sélectionné et la pathologie et que les résultats observés ne sont pas dus au « hasard » (Ensor, 2014). Qui plus est, il est important de savoir s'il existe déjà un biomarqueur similaire à celui identifié et donc d'évaluer la pertinence de ce nouveau biomarqueur (Précision plus élevée ? Coût d'utilisation plus faible ? Plus facilement utilisable en routine ?...). Enfin, celui-ci devra pouvoir être mesuré de façon reproductible.

Une fois un biomarqueur identifié et sélectionné, il faut développer et valider le test de dosage et/ou d'identification du biomarqueur. Ce test devra répondre à de nombreuses obligations. En effet, celui-ci devra présenter une sensibilité et une spécificité suffisante, des marges d'erreur acceptables, avoir un intérêt économique et avoir des modalités de réalisation parfaitement décrites ("Biomarqueurs et produits de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé," n.d.). L'association américaine des sciences pharmaceutiques a proposé un modèle en 5 étapes de validation d'un biomarqueur et de sa méthode de dosage (Cummings et al., 2008; Romanetto, 2011) :

- Etape 1 : Définition de l'objectif et sélection de la méthode de dosage du biomarqueur
- Etape 2 : Rédaction de la procédure de validation de la méthode de dosage du biomarqueur
- Etape 3 : Validation technique de la méthode de dosage du biomarqueur : évaluation des performances et de la capacité à refléter la réalité biologique du biomarqueur
- Etape 4 : Validation clinique du biomarqueur et de sa méthode de dosage
- Etape 5 : Contrôle qualité de dosage lors de son utilisation en routine

A ces différentes étapes, peut s'ajouter une évaluation médico-économique permettant d'évaluer la balance coût/bénéfice en relation avec le remboursement et les politiques de santé ("Biomarqueurs et produits de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé," n.d.).

Pour conclure, la validation d'un nouveau biomarqueur et le développement de son test représente un processus long et complexe nécessitant plusieurs étapes de validation et devant démontrer un réel bénéfice de son efficacité dans la pratique clinique courante.

B) Les différents types de biomarqueurs

Il existe de multiples façons de classer les biomarqueurs : selon leur fonction, selon leur nature, selon leur méthode de détection analytique ou encore selon les différentes autorités de santé. Ici, nous nous intéresserons à leurs types selon leur fonction qui reste une des plus usitées.

1) Biomarqueurs diagnostiques

Les biomarqueurs diagnostiques vont permettre de pouvoir affirmer si le patient est atteint de la pathologie ou non. Ceux-ci peuvent être de différentes natures : cliniques (i.e. absence ou présence d'une lésion cutanée suspecte dans le cadre d'un mélanome) ; biologiques (i.e. dosage de la glycémie dans le cadre du diabète) ; neuropsychologiques (i.e. défaut de cohérence centrale dans les troubles du spectre autistique) ; d'imagerie (i.e. présence d'une masse tumorale dans le cadre des cancers). Parfois, l'utilisation d'un seul biomarqueur ne suffira pas à affirmer l'absence ou la présence d'une pathologie et il sera donc nécessaire d'utiliser un ensemble de biomarqueurs. Il est important de préciser que les biomarqueurs diagnostiques doivent montrer une sensibilité (capacité à détecter tous les

positifs et donc à écarter les faux négatifs) et une spécificité (capacité à détecter tous les négatifs et donc écarter les faux positifs) suffisantes.

2) Biomarqueurs pronostiques

Les biomarqueurs pronostiques ont pour but de prédire l'évolution d'une pathologie et par conséquent de pouvoir évaluer les risques pour le patient (i.e. survie d'un patient selon le stade tumorale). Tout comme les biomarqueurs diagnostiques ceux-ci peuvent être de différentes natures (clinique, biologique...). De plus, il est aussi parfois nécessaire d'utiliser une combinaison de plusieurs biomarqueurs afin d'évaluer au mieux le pronostic pour le patient.

3) Biomarqueurs de réponse pharmacologique

Le principal but de ce type de biomarqueur va être de prédire la réponse au traitement selon le patient (i.e. détection des patients résistants aux inhibiteurs de tyrosine kinase dans le cadre d'un cancer) afin de donner le traitement le plus adapté et le plus efficace et donc tendre vers une médecine personnalisée. Qui plus est, avec ce type de biomarqueur il est aussi possible de prédire l'effet du médicament sur le patient, c'est à dire être capable d'évaluer les effets secondaires voir toxiques possibles chez le patient (i.e. patients métaboliseurs lents) et ainsi soit de changer de médicament si cela est possible soit d'avoir une surveillance rapprochée des patients concernés. La plupart du temps, les biomarqueurs de réponse pharmacologique sont de nature biologique.

C) **Biomarqueurs en psychiatrie**

1) Historique

La psychiatrie est à l'heure actuelle une des disciplines médicales pour laquelle il n'existe pas de biomarqueurs validés qu'ils soient diagnostiques, pronostiques ou de réponse pharmacologique. Ceci peut s'expliquer par trois raisons principales. Tout d'abord, les maladies mentales ont très longtemps étaient considérées comme des maladies de l'esprit et non du corps. Par conséquent, il n'existait pas de réels travaux de recherches sur ces pathologies. En effet, jusqu'à la fin du XVIII^e siècle, les patients atteints de maladies mentales étaient laissés à l'abandon dans des asiles. Puis, le Dr Philippe Pinel (considéré par beaucoup de personnes comme le père de la psychiatrie française actuelle), en s'inspirant des idées de Jean-Baptiste Pussin (un des surveillants de l'asile Bicêtre), a développé ce qu'il a appelé le « traitement moral » des patients psychiatriques (“Philippe PINEL (1745-1826),” n.d.). Ceci a constitué la base de l'édifice de la psychiatrie actuelle.

La seconde raison de l'absence de biomarqueurs validés en psychiatrie est la complexité de la physiopathologie des maladies psychiatriques. Qui plus est, l'approche actuelle de ces maladies rend complexe l'étude de la physiopathologie. En effet, ces maladies sont classées uniquement sur des consensus cliniques déconnectés de la physiopathologie. Cependant, plusieurs modèles non exclusifs ont été proposés afin de comprendre la genèse de ces maladies. A l'heure actuelle, il existe 5 modèles (Schultz, 2012) :

- Modèle Psychodynamique : dans ce modèle, l'accent est mis sur l'origine psychologique et symbolique de la pathologie

- Modèle Cognitivo-comportemental : ici, ce qui prime est l'acquisition de représentations et de conditionnements de par ses actions ou pensées ainsi que celles des autres
- Modèle Social : ce modèle met au centre de la pathologie les interactions entre l'individu et la société
- Modèle Biologique : selon ce modèle, les pathologies psychiatriques sont d'origines biologiques (dysfonctionnement cérébral)
- Modèle Biopsychosocial : ce modèle consiste en une synthèse des 4 modèles ci-dessus

Le modèle biopsychosocial est actuellement le plus usité. Sur un plan historique, celui-ci existe depuis longtemps mais c'est le Dr George Engel qui a été le premier à utiliser le terme de biopsychosocial dans un article de Science en 1977 (Schultz, 2012). Ce modèle permet d'intégrer de nombreuses composantes dans la genèse d'une pathologie psychiatrique (biologie, environnement...) et tient donc compte du fait que ces pathologies ont une origine multifactorielle. En effet, pour la plupart des maladies psychiatriques l'étiopathogénie de celles-ci consiste en la présence de facteurs prédisposant (génétiques, socio-culturels...), facteurs déclenchants (événements de vie...) et facteurs pérennisant.

Enfin, se pose le problème de l'accès au cerveau. En effet, l'expression génique et par conséquent l'expression de certaines protéines sont différentes en fonction des zones du corps. Ainsi, l'expression des protéines au niveau périphérique sera différente de celle retrouvée au niveau cérébral. Cependant, il existe des études post-mortem sur des tissus cérébraux permettant d'avoir des informations sur l'expression génique au niveau cérébral (i.e. nombre de récepteurs exprimés) (Le François et al., 2018) ainsi que des études sur le

liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients permettant d'avoir des données sur l'expression des protéines au niveau cérébral (Kranaster et al., 2018).

Malgré les limites actuelles, il existe de plus en plus de travaux de recherches afin de trouver des biomarqueurs utilisables en routine à la fois pour le diagnostic, le pronostic et la réponse au traitement dans les maladies psychiatriques.

2) Biomarqueurs putatifs en psychiatrie

La découverte et la validation de biomarqueurs en psychiatrie représente un enjeu majeur et nécessaire. En effet, le diagnostic des maladies psychiatriques repose uniquement sur des symptômes cliniques ce qui rend parfois difficile le dépistage et la validation du diagnostic. Qui plus est, le manque de biomarqueurs diagnostiques peut conduire à des retards de diagnostics très importants pouvant aller jusqu'à des dizaines d'années (i.e. troubles bipolaires (Scott and Leboyer, 2011)) diminuant par conséquent la qualité de prise en charge des patients ainsi que leurs pronostics. N'ayant pas non plus de biomarqueurs pronostiques à disposition le devenir des patients s'appuie actuellement principalement sur les signes cliniques (i.e. évaluation de la rémission de la dépression) et est donc parfois difficile à évaluer. Enfin, le manque de biomarqueurs de réponse pharmacologique est un handicap quant aux choix des médicaments lors de l'instauration d'un traitement en psychiatrie (i.e. changement fréquent d'antidépresseurs par manque de réponse dans le cadre de la dépression).

Comme dit précédemment, il n'existe pas aujourd'hui de biomarqueurs validés dans le domaine de la psychiatrie. Cependant, il existe de nombreuses études (répliquées ou non) ayant identifiés des biomarqueurs potentiels. Nous verrons, ici, quelques exemples de

différents types de biomarqueurs selon leur nature et nous discuterons de leur utilité potentielle en psychiatrie.

2.1) Biomarqueurs biologiques

Il existe plusieurs types de biomarqueurs biologiques, les principaux étant : génétiques, épigénétiques et protéiques. Ces différents types de biomarqueurs pourraient à la fois servir comme biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et pharmacologiques.

2.1.1) Biomarqueurs génétiques

Actuellement il existe plus d'une centaine d'études de potentiels biomarqueurs génétiques en psychiatrie. Certains sont des facteurs de vulnérabilité aux pathologies psychiatriques et pourraient donc aider dans le diagnostic. C'est le cas par exemple de certains polymorphismes (SNPs) des gènes tels que le *BDNF*, *MAOA*, *SLC6A4*... dans les troubles anxieux généralisés, la dépression ou encore les conduites suicidaires (Hosang et al., 2014; Maron and Nutt, 2017; Voegeli et al., 2016). La présence de SNPs d'intérêts pourrait donc aider le clinicien quant à l'affirmation d'un diagnostic. Ensuite ces biomarqueurs génétiques pourraient permettre l'évaluation de la réponse pharmacologique. C'est le cas de certains SNPs des gènes des cytochromes par exemple. En effet, les cytochromes sont responsables de la métabolisation hépatique des médicaments. La présence de certains SNPs modifiera donc la métabolisation d'un traitement (i.e. vitesse de métabolisation) et par conséquent son efficacité pharmacologique et/ou son risque de toxicité. Il est ainsi retrouvé, par exemple, des SNPs du cytochrome P450 associés avec une moins bonne réponse au traitement ou des effets secondaires plus importants lors de la prise d'antipsychotiques (Brandl et al., 2014; Naumovska et al., 2015). Enfin, certains SNPs pourraient servir de biomarqueurs pronostics. C'est le cas par exemple de certains SNPs des gènes de récepteurs à

la sérotonine dans le passage à l'acte dans les conduites suicidaires (Sudol and Mann, 2017). A l'heure actuelle, il n'est pas encore possible d'utiliser ces biomarqueurs génétiques pour deux raisons principales. Premièrement, les pathologies psychiatriques impliquent plusieurs voies. Par conséquent il n'existe pas un SNP qui permettrait de poser un diagnostic ou d'évaluer la réponse pharmacologique à un traitement mais tout un ensemble de SNPs. Deuxièmement, au vue de l'hétérogénéité des résultats des différentes études génétiques en psychiatrie il n'est pas possible de valider, pour l'instant, un candidat donné.

2.1.2) Biomarqueurs épigénétiques

L'étude de l'épigénétique est beaucoup plus récente que celle de la génétique. C'est le biologiste Conrad Waddington, dans les années 50, qui a été l'un des premiers à l'étudier (Noble, 2015). Néanmoins, les chercheurs ont commencé à réellement s'y intéresser et à développer l'étude de l'épigénétique depuis ces 20 dernières années. Les modifications épigénétiques sont des changements sur l'ADN (et non des modifications de séquences d'ADN) qui vont influencer son expression (i.e. méthylation de l'ADN). Ces modifications sont provoqués par l'environnement et sont soit persistantes soit temporaires. Qui plus est, celles-ci se transmettent lors de la division cellulaire et peuvent donc se transmettre de génération en génération. Il existe actuellement moins d'études sur l'épigénétique en psychiatrie par rapport aux nombres d'études génétiques. Cependant, l'étude de l'épigénétique progresse de plus en plus et pourrait apporter une aide diagnostic, pronostic et d'évaluation de la réponse thérapeutique. Par exemple, il a été mis en évidence que la maltraitance dans l'enfance pouvait induire des modifications épigénétiques et ainsi augmenter le risque de développer des pathologies psychiatriques à l'âge adulte (McKinney, 2017). Un autre exemple est le lien entre la méthylation de certaines zones de l'ADN et le développement de PTSD (McNerney et al., 2018). Concernant l'aide au pronostic, des études

ont aussi été menées. Ainsi, il a été mis en évidence, par exemple, que la méthylation du gène *SKA2* pouvait être associé à un passage à l'acte dans les conduites suicidaires (Naomi Sadeh et al., 2016). Enfin, des études ont mis en évidence des modifications épigénétiques provoquées par les psychothérapies et/ou les traitements utilisés en psychiatrie ainsi que des modifications épigénétiques influençant la réponse au traitement (Roberts et al., 2015). Il est donc évident à travers ces quelques exemples que l'étude des modifications épigénétiques pourrait apporter la découverte de biomarqueurs nécessaires en psychiatrie. A ce jour, il n'existe pas de biomarqueurs épigénétiques validés pour les mêmes raisons que les biomarqueurs génétiques.

2.1.3) Biomarqueurs protéiques

Cette catégorie de biomarqueurs est très diverse. En effet, il peut s'agir d'hormones, de neurotransmetteurs, de récepteurs etc.... Aujourd'hui, c'est certainement la catégorie de biomarqueurs pour laquelle il existe le plus d'études. Ces biomarqueurs pourraient être des biomarqueurs diagnostics, pronostics ou d'évaluation de la réponse pharmacologique tout comme les biomarqueurs génétiques et épigénétiques. Cependant, nous ne pouvons pas utiliser actuellement les biomarqueurs protéiques pour diverses raisons. Tout d'abord, tout comme pour les biomarqueurs vus précédemment la plupart des résultats restent hétérogènes selon les études et il existe de nombreuses voies impliquées dans la physiopathologie des maladies psychiatriques rendant difficile l'utilisation d'un seul biomarqueur. Qui plus est, selon les biomarqueurs étudiés, il n'est pas possible de savoir avec certitude si les biomarqueurs protéiques identifiés sont à l'origine de la pathologie ou si c'est la pathologie qui provoque l'apparition de ces biomarqueurs. L'un des exemples les plus parlant et le rôle du système inflammatoire. En effet, dans de nombreuses pathologies psychiatriques il existe une inflammation de bas grade, que cela soit dans la dépression (Zunszain et al., 2013), les

troubles bipolaires (van den Ameele et al., 2017), l'anorexia nervosa (Solmi et al., 2015) etc... Néanmoins, il n'est pas possible de savoir si cette inflammation de bas grade est un biomarqueur trait ou état de la pathologie. Effectivement pour la plupart des biomarqueurs potentiels identifiés, les études actuelles ne permettent pas de conclure si ceux-ci sont des marqueurs traits de la pathologie (c'est-à-dire stable et présent avant l'émergence de celle-ci et uniquement liés à elle) ou si il s'agit de marqueurs états de la pathologie (c'est-à-dire secondaire à son émergence ou provoqués par un des symptômes de celle-ci). Un des exemples le plus parlant en psychiatrie est le cas de l'AN. En effet, l'AN provoque une dénutrition et engendre donc des conséquences qui sont liées à la dénutrition et non à l'AN en elle-même. Il est donc difficile dans le cadre de cette pathologie de trouver des biomarqueurs strictement reliés à l'AN et non à la dénutrition engendrée par elle. Par conséquent, plus d'études sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'émergence des pathologies psychiatriques et pouvoir valider des biomarqueurs potentiels.

2.2) Biomarqueurs neuropsychologiques

La psychométrie consiste en l'évaluation de fonctions cognitives (prise de décision, attention etc...) par l'utilisation d'instruments standardisés donnant des résultats quantifiés. La neuropsychologie existe depuis plus d'un siècle. Au départ celle-ci permettait de localiser les régions cérébrales dysfonctionnelles, ce qui était utile principalement pour la neurologie ainsi que la neurochirurgie (Schultz, 2012). Puis, peu à peu la neuropsychologie a trouvé sa place en psychiatrie. Celle-ci est aujourd'hui une aide au diagnostic différentiel d'un trouble psychiatrique (i.e. dépression vs démence). Mais elle pourrait, dans un avenir proche, servir de biomarqueur diagnostic, pronostic ou d'évaluation de la réponse thérapeutique. En effet, la plupart des patients psychiatriques ont des dysfonctionnements neuropsychologiques (neuroticisme, altération de la prise de décision, difficultés attentionnelles...). Quel que soit la

pathologie psychiatrique, les patients présenteront un déficit dans certaines fonctions cognitives : altération de la prise de décision dans les troubles des conduites alimentaires (Guillaume et al., 2015), neuroticisme dans la survenue de PTSD (Soler-Ferrería et al., 2014), déficit attentionnel et dépression (Roca et al., 2015) etc... Il est important de préciser que certains déclin cognitif sont communs à diverses pathologies psychiatriques (i.e. altération de la prise de décision dans les troubles des conduites alimentaires et la dépression (Guillaume et al., 2015; Hindmarch et al., 2013). Cependant, pour les mêmes raisons que pour les biomarqueurs déjà cités (hétérogénéité des résultats, impossibilité de savoir si biomarqueur trait ou état) il n'est pas possible actuellement d'utiliser les biomarqueurs neuropsychologiques en routine.

2.3) Biomarqueurs d'imagerie

Il existe un très grand nombre de techniques en neuroimagerie : électroencéphalographie (EEG), potentiels évoqués, magnétoencéphalographie (MEG), tomographie à émission de positrons (TEP), tomographie à émission simples de photons (TESP), imagerie par résonance magnétique (IRM), IRM fonctionnelle ect... Cette grande diversité de techniques permet d'explorer une multitude de fonctions cérébrales aussi bien au niveau anatomique qu'au niveau fonctionnel. Tout comme les biomarqueurs étudiés précédemment, les études de neuroimagerie pourraient permettre de trouver des biomarqueurs diagnostics, pronostics et pharmacologique. En effet, les études chez les patients atteints de troubles psychiatriques ont montré que plusieurs régions cérébrales sont généralement atteintes (diminution de volumes cérébraux de certaines zones, diminution anormale d'activation de zones cérébrales ou à l'inverse augmentation d'activation etc...) (Schultz, 2012). Nous pouvons citer par exemple la diminution de l'épaisseur de la matière grise dans le gyrus temporal supérieur droit chez les patients dépressifs ayant fait une TS vs patients

dépressifs sans TS (Sudol and Mann, 2017) ou encore les différences structurales ou fonctionnelles au niveau de l'hippocampe et/ou du cortex préfrontal chez les patients dépressifs comparés à des témoins sains (Gong and He, 2015). Il existe actuellement une quantité d'études sur la neuroimagerie dans les troubles psychiatriques. D'autant plus que l'accès aux différentes techniques de neuroimagerie est de plus en plus facile et pourrait donc facilement être utilisé en routine. Cependant, les résultats contradictoires entre les différentes études ainsi que le fait de ne pas savoir si ces modifications anatomiques et/ou structurales sont antérieures à la pathologie ou provoquées par celle-ci ne permettent pas d'utiliser la neuroimagerie dans la pratique clinique de routine.

3) Problématiques d'utilisation des biomarqueurs en psychiatrie

Comme nous venons de le voir, il existe un grand nombre de biomarqueurs potentiels de différentes natures en psychiatrie. Cependant, se pose plusieurs problèmes afin de pouvoir utiliser ces biomarqueurs en routine.

- L'hétérogénéité des résultats des différentes études ne permet pas actuellement de valider les candidats biomarqueurs

- Pour la plupart des biomarqueurs étudiés (excepté les biomarqueurs génétiques), il n'est pas possible, pour l'instant, de savoir s'il s'agit de marqueurs causes ou conséquences des différentes pathologies. C'est-à-dire qu'il est inconnu si ces marqueurs sont responsables de la pathologie ou si c'est celle-ci qui est à l'origine de la présence de ces marqueurs

- Il n'existe pas d'études sur la sensibilité ou la spécificité des biomarqueurs putatifs en psychiatrie

- L'étiopathogénie complexe des maladies psychiatriques fait que l'utilisation d'un seul marqueur ne suffirait pas à poser un diagnostic, évaluer le pronostic ou la réponse thérapeutique

- De nombreux biomarqueurs sont communs à différentes pathologies psychiatriques (i.e. inflammation)

- Un biomarqueur isolé dans le temps a peu de chance d'avoir un sens en clinique. Il faut réaliser des mesures répétées dans le temps (début de la pathologie, une fois la rémission clinique atteinte etc...) afin d'évaluer la valeur prédictive de ce biomarqueur (Mauras and Fossati, 2013).

Il existe quelques solutions possibles afin de palier à certains des problèmes rencontrés. Concernant le fait de ne pas savoir si les marqueurs étudiés sont des marqueurs traits ou états, il faudrait réaliser des mesures répétées dans le temps de ces biomarqueurs : avant le début de la pathologie, pendant la pathologie, lors de la phase de rémission. Le point le plus sensible à évaluer étant le début de la pathologie, il serait intéressant d'envisager une étude observationnelle sur une partie de la population non pathologique en attendant que celle-ci développe une pathologie psychiatrique (i.e. les études réalisées en population générale pour l'étude de la survenue d'un cancer) et ainsi de pouvoir observer les changements au niveau biologique, neuropsychologique et d'imagerie cérébrale avant et après le début de la pathologie. En ce qui concerne l'origine multifactorielle des maladies psychiatriques, il serait intéressant de réaliser des études en combinant plusieurs biomarqueurs potentiels de différentes natures (biologiques, neuropsychologiques et d'imagerie) et de pouvoir ainsi évaluer la meilleure combinaison de biomarqueurs utilisables en routine. Enfin, au sujet du fait que certains biomarqueurs sont communs à différentes

pathologies psychiatriques il serait possible d'envisager une approche Trans dimensionnelle de la psychiatrie.

4) Vers une utilisation Trans dimensionnelle

L'idée d'une approche Trans dimensionnelle de la psychiatrie n'est pas nouvelle. Effectivement, en 2008, le NIMH (National Institute of Mental Health) a initié la création du projet RDoC (Research Domain Criteria). Le but de ce projet est de réussir à classifier les troubles mentaux selon les dimensions de comportements observables et les mesures neurobiologiques et non plus d'utiliser uniquement une classification clinique et catégorielle. Cette méthode de classification est donc une nouvelle manière d'envisager la psychiatrie et par conséquent l'utilisation des différents biomarqueurs au sein de celle-ci. Cependant, ce projet en est à ces débuts et un long et lourd travail sera nécessaire afin qu'il puisse aboutir. C'est donc pour cette raison que dans le cadre de cette thèse ou nous chercherons à identifier de potentiels biomarqueurs dans les TCA et les troubles des conduites suicidaires, nous resterons sur une approche catégorielle des pathologies psychiatriques.

CHAPITRE II : LES TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES : GENERALITES

Les troubles des conduites alimentaires (TCA) représentent un important problème de santé publique. Il s'agit de troubles multifactoriels dont la physiopathologie reste, encore aujourd'hui, incomprise. Les divers TCA ont en commun, d'un point de vue clinique, un comportement alimentaire inadapté (contrôle ou perte de contrôle) et une altération de l'image du corps (*Les troubles du comportement alimentaire*, 2012). Ces troubles sont souvent accompagnés de comorbidités psychiatriques tels que des troubles de l'humeur ou des troubles obsessionnels compulsifs (Godart et al., 2015; Mattar et al., 2012) ainsi que de comorbidités somatiques tels que l'ostéoporose ou encore la dénutrition (*Les troubles du comportement alimentaire*, 2012). Ces altérations (psychiatriques et somatiques) peuvent conduire jusqu'au décès de ces patients soit par complications somatiques soit par suicide.

La prévalence de ces troubles est assez difficile à évaluer, notamment dû à la difficulté diagnostique et au « switch » fréquent des patients d'un diagnostic à l'autre au cours de l'évolution de la pathologie. Néanmoins, actuellement, la prévalence de l'anorexia nervosa (AN) est comprise entre 1 et 4%, celle de la boulimia nervosa (BN) entre 1 et 2%, celle des accès hyperphagiques ou binge eating disorders (BED) entre 1 et 4% et enfin celle des TCA non spécifiés (TCA-NS) entre 2 et 3% au sein de la population féminine européenne (Keski-Rahkonen and Mustelin, 2016). Il est important de noter, que les TCA ont un rapport hommes/femmes d'1/10 (Hoek, 2006).

A) Les catégories diagnostiques

A l'heure actuelle, il existe deux principales références de catégories diagnostiques : la classification internationale des maladies (dixième version) (CIM-10) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) de l'association américaine de psychiatrie (APA). Ce dernier est le plus utilisé par les cliniciens. Le DSM a eu différentes éditions successives au cours de ces 60 dernières années.

Depuis l'édition du DSM-3 (1983) qui ne comprenait dans les TCA que l'AN et la BN, on a vu apparaître les TCA-NS lors de l'édition du DSM-IV (1994) puis l'hyperphagie boulimique lors de l'édition du DSM-IV TR (1999). La dernière édition est celle du DSM-5 datant de 2013 au sein de laquelle des modifications diagnostiques ont été réalisées par rapport au DSM-IV TR.

1) L'Anorexia Nervosa

L'AN correspond à un refus de s'alimenter suffisamment pour maintenir un poids normal. Elle est caractérisée par une peur intense de prise de poids. De plus, ces patients ont une altération de la perception de leur propre corps (dysmorphophobie). L'AN est donc caractérisée par un refus de s'alimenter accompagné ou non de vomissements provoqués, de la prise de diurétiques ou de laxatifs et parfois d'exercices physiques excessifs. Ceci aboutit à une perte de poids massive et parfois d'une maigreur pathologique ayant des conséquences somatiques délétères pour les patients. Il existe deux formes d'AN : le type restrictif et le type accès hyperphagiques/purgatifs.

Critères diagnostiques de l'Anorexie mentale selon le DSM-5 2013.

- A. Restriction des apports énergétiques par rapport aux besoins conduisant à un poids significativement bas compte tenu de l'âge, du sexe, du stade de développement et de la santé physique. Est considéré comme *significativement bas* un poids inférieur à la norme minimale ou, pour les enfants et les adolescents, inférieur au poids minimal attendu.
- B. Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, ou comportement persistant interférant avec la prise de poids, alors que le poids est significativement bas.

C. Altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps, influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou manque de reconnaissance persistant de la gravité de la maigreur actuelle.

Type restrictif : Pendant les 3 derniers mois, la personne n'a pas présenté d'accès récurrents d'hyperphagie (gloutonnerie) ni recouru à des vomissements provoqués ou à des comportements purgatifs (c.-à-d. laxatifs, diurétiques, lavements). Ce sous-type décrit des situations où la perte de poids est essentiellement obtenue par le régime, le jeûne et/ou l'exercice physique excessif.

Type accès hyperphagiques/purgatif : Pendant les 3 derniers mois, la personne a présenté des accès récurrents de gloutonnerie et/ou recouru à des vomissements provoqués ou à des comportements purgatifs (c.-à-d. laxatifs, diurétiques, lavements).

A noter la disparition du critère D : Aménorrhées, par rapport au DSM-IV TR.

2) La Bulimia Nervosa

La BN se définit par la consommation de quantités importantes d'aliments, sur une durée d'1 à 2 heures en moyenne, de façon impulsive et irrésistible et donc accompagnée par une perte de contrôle. Cet épisode de frénésie alimentaire est suivi de mécanismes compensatoires afin d'éviter la prise de poids tels que les vomissements, la prise de laxatifs ou diurétiques, des périodes de jeûnes et/ou d'exercices physiques excessifs. Il est important de noter qu'il arrive fréquemment des « switch » de diagnostic, c'est-à-dire que les patients atteints d'AN peuvent « switcher » vers la BN et réciproquement.

Critères diagnostiques de la Boulimie selon le DSM-5 2013.

A. Survenue récurrente d'accès hyperphagiques (crises de gloutonnerie) (*binge-eating*).

Un accès hyperphagique répond aux deux caractéristiques suivantes :

1. Absorption, en une période de temps limitée (p. ex. moins de 2 heures), d'une quantité de nourriture largement supérieure à ce que la plupart des gens absorberaient en une période de temps similaire et dans les mêmes circonstances.
2. Sentiment d'une perte de contrôle sur le comportement alimentaire pendant la crise (p. ex. sentiment de ne pas pouvoir s'arrêter de manger, ou de ne pas pouvoir contrôler ce que l'on mange, ou la quantité que l'on mange).

B. Comportements compensatoires inappropriés et récurrents visant à prévenir la prise de poids, tels que : vomissements provoqués ; emploi abusifs de laxatifs, diurétiques ou autres médicaments ; jeûne ; exercice physique excessif.

C. Les accès hyperphagiques (de gloutonnerie) et les comportements compensatoires inappropriés surviennent tous les deux, en moyenne, au moins une fois par semaine pendant 3 mois.

D. L'estime de soi est influencée de manière excessive par le poids et la forme corporelle.

E. Le trouble ne survient pas exclusivement pendant des épisodes d'anorexie mentale (*anorexia nervosa*).

A noter la disparition des sous-types : Type avec vomissements ou prise de purgatifs et Type sans vomissements ni purgatifs mais avec d'autres stratégies de contrôle du poids (jeûne, activité physique) par rapport au DSM-IV TR.

3) Accès hyperphagiques (Binge-eating disorder)

Il s'agit, ici, de l'une des principales nouveautés du DSM-5 concernant les TCA. En effet le Binge-eating disorder (BED) est apparue lors de l'édition du DSM-IV TR mais été inclus dans les TCA-NS. Dorénavant, il s'agit d'une catégorie diagnostique à part entière. Le BED peut être considéré comme une forme de BN à la différence qu'ici il n'y a aucun comportement compensatoire suivant les crises de binge-eating. Ce trouble est donc très fréquemment accompagné d'un surpoids plus ou moins important.

Critères diagnostiques de l'Accès Hyperphagique selon le DSM-5 2013.

A. Survenue récurrente d'accès hyperphagiques (crises de gloutonnerie) (binge-eating).

Un accès hyperphagique répond aux deux caractéristiques suivantes :

1. Absorption, en une période de temps limitée (p. ex. moins de 2 heures), d'une quantité de nourriture largement supérieure à ce que la plupart des gens absorberaient en une période de temps similaire et dans les mêmes circonstances.
2. Sentiment d'une perte de contrôle sur le comportement alimentaire pendant la crise (p. ex. sentiment de ne pas pouvoir s'arrêter de manger ou de ne pas pouvoir contrôler ce que l'on mange ou la quantité que l'on mange).

B. Les accès hyperphagiques (de gloutonnerie) sont associés à au moins trois des caractéristiques suivantes :

1. Manger beaucoup plus rapidement que la normale.
2. Manger jusqu'à éprouver une sensation pénible de distorsion abdominale.
3. Manger de grandes quantités de nourriture en l'absence de sensation physique de faim.
4. Manger seul parce que l'on est gêné de la quantité de nourriture que l'on absorbe.
5. Se sentir dégoûté de soi-même, déprimé ou très coupable après avoir mangé.

- C. Les accès hyperphagiques (de gloutonnerie) entraînent une détresse marquée.
- D. Les accès hyperphagiques (de gloutonnerie) surviennent, en moyenne, au moins une fois par semaine pendant 3 mois.
- E. Les accès hyperphagiques (de gloutonnerie) ne sont pas associés au recours régulier à des comportements compensatoires inappropriés comme dans la boulimie, et ne surviennent pas exclusivement au cours de la boulimie ou de l'anorexie mentale.

4) Les troubles des conduites alimentaires non spécifiques

Il s'agit ici d'une catégorie qui correspond à des tableaux cliniques caractéristiques d'un trouble de l'alimentation entraînant des complications cliniques et/ou social mais ne remplissant pas tous les critères des troubles spécifiques. On retrouvera, par exemple, dans cette catégorie :

1. **Anorexie mentale atypique** : Malgré une perte de poids significative, l'individu possède un poids dans la normale.
2. **Boulimie de faible fréquence et/ou de durée limitée** : les accès hyperphagiques et/ou les mécanismes compensatoires surviennent moins d'une fois par semaine et/ou pendant moins de 3 mois.
3. **Accès hyperphagiques de faible fréquence et/ou de durée limitée** : les accès hyperphagiques surviennent moins d'une fois par mois et/ou pendant moins de 3 mois.
4. **Trouble purgatif** : comportement purgatif sans accès hyperphagiques.
5. **Syndrome d'alimentation nocturne** : épisodes récurrents d'alimentation nocturne, se manifestant par une alimentation après un réveil nocturne ou par une consommation excessive de nourriture après le repas du soir.

5) Pronostic et évolution des TCA

Il est important de noter que les taux de mortalités chez les patients TCA sont élevés. Une méta-analyse de 2011 a montré que les ratios standardisés de mortalités étaient de 5.86, 1.93 et 1.92 respectivement pour l'AN, la BN et les TCA-NS (Arcelus et al., 2011). Ces taux de mortalités élevés s'expliquent notamment par les complications somatiques qu'impliquent ces pathologies (désordres hydro-électrolytiques, bradycardie) mais aussi par les comorbidités psychiatriques de ces maladies (troubles de l'humeur) pouvant aller jusqu'au suicide. En ce qui concerne l'AN, la revue de la littérature de Steinhausen et al de 2002 (Steinhausen, 2002) reste aujourd'hui la plus complète en ce qui concerne le devenir des patients anorexiques. Celle-ci regroupe 119 études de suivi, rassemblant 5590 sujets suivis au minimum durant 4 ans. Dans cette étude, la mortalité moyenne est de 5%, la guérison complète est obtenue chez moins de la moitié des patients, environ 1/3 connaissent une amélioration et plus de 20% évoluent vers la chronicité. Concernant la BN, la revue de la littérature de Steinhausen et Weber de 2009 (Steinhausen and Weber, 2009) reste aussi, à ce jour, la plus complète. Elle regroupe au total 5653 sujets et les évolutions observées sont assez similaires de celles de l'AN, 45% des patients ont une guérison totale, 27% une rémission partielle et 23% évoluent vers la chronicité. Enfin, il existe quelques études concernant les facteurs de pronostics négatifs de ces pathologies. Les principaux éléments prédictifs d'une rechute sont : une longue évolution de la maladie avant l'accès aux soins, de faibles scores à l'EDI (Eating Disorder Inventory), soins dispensés dans un établissement non spécialisé dans les TCA et un poids désiré faible (Keel and Brown, 2010). Les principaux facteurs prédictifs d'augmentation du risque de mortalité sont : IMC (Indice de Masse Corporelle) le plus bas, au cours de la vie, très bas, antécédents d'hospitalisations pour des comorbidités psychiatriques, trouble des conduites suicidaires, troubles de l'humeur et abus d'alcool (Button et al., 2010). Il apparaît à travers ces différents éléments que les taux de rémissions sont faibles concernant les TCA, qui

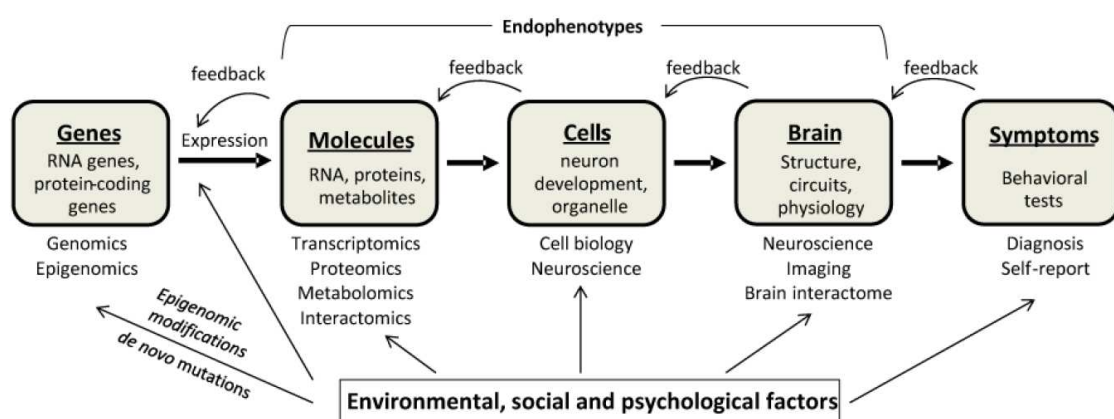
plus est, la chronicité fréquente de ces maladies impacte fortement les patients ainsi que leur entourage. L'un des facteurs prédictif de rechute est le délai entre le début de la pathologie et la prise en charge au sein d'un établissement spécialisé, ceci peut s'expliquer notamment par la difficulté diagnostique de ces troubles.

6) Les limites d'un diagnostic clinique et catégoriel

La taxonomie en médecine est indispensable. C'est une science dynamique qui permet de regrouper des symptômes et des syndromes en différentes catégories diagnostiques afin d'assurer une bonne prise en charge des patients. Néanmoins, ce système catégoriel possède certains inconvénients aussi bien pour la pratique clinique que dans le cadre de la recherche. Concernant les TCA, cette approche manque à la fois de sensibilité et de spécificité. En effet, en pratique clinique nombres de patients ne remplissent pas tous les critères d'AN ou de BN et sont donc classés comme TCA-NS (Fairburn and Harrison, 2003). Avec l'arrivée du DSM-5 beaucoup de patients classés TCA-NS ont pu être classés dans l'AN grâce à la disparition du critère « Aménorrhées » et nous avons vu la création d'une nouvelle catégorie diagnostique pour les accès hyperphagiques, qui sont donc sortis des TCA-NS. Même si ces modifications ont permis une amélioration diagnostique et donc une meilleure prise en charge des patients ceci reste insuffisant. Effectivement, l'AN et la BN sont vues comme deux pathologies bien distinctes avec des prises en charges différentes alors que les études longitudinales montrent un switch fréquent d'une pathologie à l'autre chez plus de 50% des patients (Keel and Mitchell, 1997). De plus, sur les 4 études taxonomiques réalisées sur les TCA, 3 d'entre elles montrent que les individus souffrant de BN ne sont pas qualitativement différents des individus souffrant d'AN de type accès hyperphagiques/purgatifs (David H. Gleaves et al., 2000; D. H. Gleaves et al., 2000; Williamson et al., 2002). Suite à ces études, Williamson, Gleaves et Stewart ont proposé une approche dimensionnelle des TCA (Williamson et al., 2005). Il s'agit d'un modèle tridimensionnel comprenant l'hyperphagie boulimique

(dimension taxonomique), la recherche de minceur/peur de prise de poids et comportements de maîtrise de poids (approches purement dimensionnelles). Ce modèle regrouperait donc l'AN de type accès hyperphagiques/purgatifs avec la BN tandis que l'AN de type restrictif serait considéré comme qualitativement à part. C'est dans cet esprit que le NIMH (National Institute of Mental Health) a initié la création du projet RDoC (Research Domain Criteria) en 2008. Le but de ce projet est de réussir à classifier les troubles mentaux selon les dimensions de comportements observables et les mesures neurobiologiques (Akram and Giordano, 2017; Demazeux and Pidoux, 2015) et donc de sortir de cette classification uniquement clinique et catégorielle. De plus, cette nouvelle classification pourrait permettre d'expliquer la variabilité intra-groupe dans une même catégorie diagnostique. Pour ce faire, le NIMH a mis en place une matrice (cf. figure 3) permettant une approche intégrative centrée sur les interactions gènes/symptômes. Ce type d'approche peut se schématiser comme ci-dessous :

Figure 2 : Schéma d'approche intégrative des interactions gènes/symptômes selon (Zhao and Castellanos, 2016)



Il est possible de résumer ce schéma ainsi : l'expression génique (mutations, SNP, modifications épigénétiques...) modifie la synthèse des molécules provoquant un fonctionnement différent des cellules. Ceci a pour conséquence de modifier la structure, la

physiologie ou les circuits cérébraux, provoquant ainsi l'apparition des symptômes cliniques. C'est donc sur ce type de schéma que s'est basé le NIMH afin de construire sa matrice.

Figure 3 : Matrice du projet RDoC

Domains/constructs	Units of analysis							
	Genes	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-reports	Paradigms
Negative valence systems								
Active threat ("fear")								
Potential threat ("anxiety")								
Sustained threat								
Loss								
Frustrative nonreward								
Positive valence systems								
Approach motivation								
Initial responsiveness to reward								
Sustained responsiveness to reward								
Reward learning								
Habit								
Cognitive systems								
Attention								
Perception								
Working memory								
Declarative memory								
Language behavior								
Cognitive (effortful) control								
Systems for social processes								
Imitation, theory of mind								
Social dominance								
Facial expression identification								
Attachment/separation fear								
Self-representation areas								
Arousal/regulatory systems								
Arousal and regulation (multiple)								
Resting state activity								

Le but est de concentrer les recherches sur des dimensions plutôt que sur une catégorie précise. Avec ces approches intégratives et dimensionnelles et ces nouvelles conceptualisations de la psychopathologie indépendamment des troubles du DSM, ce projet permettrait de mieux comprendre la genèse des pathologies psychiatriques et ainsi améliorer la prise en charge des patients (Vaidyanathan and Pacheco, 2017).

B) Étiopathogénie des Troubles des Conduites Alimentaires

Les TCA ont une étiopathogénie qui reste encore aujourd'hui mal connu et aucune cause directe n'a été retrouvée. Actuellement, il y a deux orientations principales de recherche étiopathogéniques des TCA :

- Une orientation utilisant une étiopathogénie unique (génétique, biologique... indépendamment les uns des autres)

- Une orientation utilisant une étiopathogénie multiple. C'est-à-dire en développant des modèles incluant différents facteurs tels que le contexte socio-culturel, les facteurs génétiques, l'histoire familiale...

La seconde orientation paraît plus pertinente de par son approche multidimensionnelle des TCA et permet donc de créer des modèles que l'on appelle « modèles bio-psycho-sociaux ». Dans ces modèles, les TCA sont considérés comme des pathologies psychiatriques qui surviennent chez des sujets prédisposés, à partir d'un facteur déclenchant et entretenu par des facteurs pérennisant (Garner, 1993). C'est sur cette approche que nous allons nous baser pour étudier l'étiopathogénie des TCA.

1) Facteurs prédisposant

Il existe plusieurs facteurs prédisposant au développement des TCA tels que : des facteurs de vulnérabilité génétique, des facteurs socio culturels ainsi que des contextes familiaux particuliers.

1.1) Facteurs génétiques

Concernant les facteurs de vulnérabilité génétique il est important de noter que la présence de ceux-ci ne déclenche pas systématiquement la pathologie. En effet, la présence de ces facteurs contribuera à l'apparition de la maladie en fonction d'un événement de vie déclencheur, il s'agit donc d'une interaction gène-environnement. Ce sont des études épidémiologiques familiales qui ont conduit les chercheurs à s'intéresser à la génétique dans les TCA. Ces études ont permis de montrer une agrégation familiale des TCA, ainsi, par exemple, la fréquence de l'AN est 11 fois supérieure chez les apparentés au premier degré de femmes anorexiques par rapport à des sujets sains (Strober, 1991). Depuis, de nombreuses études de génétiques ont été réalisées mais presque aucun des résultats positifs retrouvés n'ont été confirmés dans les méta-analyses. Ceci peut s'expliquer par deux raisons principales : la

petite taille des échantillons et l'hétérogénéité des TCA. Néanmoins, certains gènes semblent être fortement liés au développement des TCA. De nombreuses voies ont été étudiées mais les deux voies sur lesquelles le plus d'études ont été réalisées sont la voie sérotoninergique et la voie dopaminergique.

Concernant la voie sérotoninergique, le polymorphisme (SNP) 1438G/A du gène *HT2A*, codant pour un récepteur de la sérotonine, est significativement associé avec le développement de l'AN (Gorwood et al., 2003; Martásková et al., 2009) ainsi que le gène *HT1D*, codant pour un récepteur de la sérotonine associé lui aussi avec le développement de l'AN et plus particulièrement du sous-type restrictif (Brown et al., 2007; Kiezebrink et al., 2010). Une étude cas-témoins a montré une association entre un SNP du gène *5-HTTLPR* et les BED (Monteleone et al., 2006), néanmoins ces résultats sont à prendre avec précaution notamment due au faible échantillon de patients. En ce qui concerne la BN, il n'y a, à l'heure actuelle, pas d'études concluantes avec la voie sérotoninergique (i.e. résultats contradictoire selon les études).

Des études ont été réalisées aussi sur la voie dopaminergique notamment sur les gènes des récepteurs dopaminergiques *DRD2* et *DRD4*. Une étude a retrouvé une association entre un SNP de *DRD2* et l'AN (Bergen et al., 2005) et une autre étude entre un SNP de *DRD4* et l'AN (Bachner-Melman et al., 2007). Un SNP du gène *COMT* a aussi été trouvé comme associé avec l'AN (al, n.d.; Frisch et al., 2001). Néanmoins ces études n'ont pas été répliquées et ces résultats sont donc à prendre avec précaution. Les études sur la voie dopaminergique dans la BN ont été encore moins concluantes (Trace et al., 2013). Enfin, différentes études ont été faites sur cette voie dans les BED et une des plus récentes montre une association significative entre un SNP du gène *DRD2* et les BED (Davis et al., 2012).

Comme dit précédemment, d'autres voies ont été étudiées telles que la voie opioïdergique, les gènes de régulation de l'appétit, les gènes liés à la voie des œstrogènes... Selon les études certains gènes ressortent comme étant des facteurs de vulnérabilité aux TCA, néanmoins la plupart ne sont pas répliqués.

Il reste encore de nombreuses pistes à explorer concernant la génétique des TCA. Comme nous l'avons vu, la plupart des résultats trouvés n'ont pas été répliqué ou n'ont pas été retrouvés dans les méta-analyses à l'exception de quelques SNPs. Les TCA sont des maladies multifactorielles avec une part de vulnérabilité génétique complexe impliquant une interaction multigénique et environnemental. Pour une revue complète de la littérature concernant la génétique dans les TCA voir : Ramoz et al (Ramoz et al., 2007), Hinney et al (Hinney et al., 2010) et Trace et al (Trace et al., 2013).

1.2) Facteurs socio-culturels

L'idéal du corps féminin a évolué au cours des derniers siècles, impactant le mode de vie de celles-ci et leur rapport à l'image corporelle. Auparavant (i.e. Renaissance, Moyen-âge) la beauté de la femme était reconnue à sa blancheur de peau ainsi qu'à ses rondeurs. Depuis le XIX^{ème}, avec l'avènement de la révolution industrielle, les mœurs ont commencé à changer ainsi que l'idée qu'avait la société de l'idéal féminin. Cette idée que la minceur était signe de beauté et de richesse n'a fait que s'accroître au sein de nos sociétés depuis lors. Qui plus est, l'image de la femme a profondément changé au cours de ce dernier siècle. Celle-ci était associée à un rôle passif de femme au foyer et est devenue associée à un rôle de réussite sociale, professionnelle et familiale augmentant ainsi fortement le stress des femmes actuelles qui doivent réussir sur tous ces domaines afin de correspondre à l'image de la femme idéale de notre époque et donc satisfaire à la pression sociale. D'autant plus que ces idéaux féminins sont largement relayés par les médias, la mode et les réseaux sociaux. D'une part, la mode et

les médias tendent à véhiculer l'image de la femme parfaite comme étant extrêmement mince voir maigre. De plus en plus d'anciens mannequins victimes du monde de la mode et des médias commencent à dénoncer ces milieux encourageant la survenue de TCA (i.e. Le reportage de Sara Ziff ex-mannequin « Picture Me »). Ceci a conduit certaines marques et certains magazines à ne plus retoucher les photos de leur mannequin et à ne plus prendre des mannequins trop maigres voir à prendre des personnes en surpoids. D'autre part, les réseaux sociaux contribuent aussi à cette image de la femme parfaite comme étant maigre. Cela a été le cas avec le challenge A4 par exemple. Les jeunes filles devaient poser avec une feuille A4 devant leurs hanches qui ne devaient pas dépasser la largeur de la feuille. Ce challenge a été dénoncé mais des milliers de jeunes filles avaient déjà relevé « le défi ». L'image de la femme actuelle véhiculée par nos sociétés pourrait donc être considérée comme un facteur prédisposant à l'apparition de TCA.

1.3) Contexte familial

De nombreuses études ont été réalisées sur le contexte familial des patients TCA par rapport à des patients contrôles et donc de l'effet de celui-ci sur le développement de la pathologie. Classiquement des schémas familiaux ont été proposés : un entourage familial très présent et intriqué avec des relations pouvant être envahissantes et où chaque membre de la famille n'a pas sa place bien définie ; une mère pouvant être très rigide poussant son enfant le plus possible vers la réussite sociale et fortement préoccupé par le poids avec un père relativement absent ; et enfin un contexte familial conflictuel (le Grange et al., 2010; Martinson et al., 2016). Néanmoins, même si certains schémas familiaux sont fréquemment retrouvés et même s'il existe un sur risque de transmission familiale des TCA (risque multiplié par 11 quand parent au premier degré atteint (Strober, 1991)), il n'existe pas de modèle prototypique de famille de patients TCA. Cependant, la survenue d'un TCA aura des

impacts négatifs sur la famille. Il existe donc des interactions complexes entre TCA et schéma familial nécessitant l'intégration des familles dans les soins.

2) Facteurs déclenchants

L'arrivée de la puberté est l'un des facteurs déclenchant principal. En effet, les TCA surviennent le plus fréquemment au moment de l'adolescence. Plusieurs explications sont possibles. Premièrement, les modifications hormonales lors de cette période sont très importantes, notamment avec le pic oestrogénique. Si le terrain est propice de par les composantes généticobiologique de l'individu, la survenue du pic d'oestrogènes pourra être un facteur déclenchant. Qui plus est, pendant l'adolescence surviennent les plus importantes modifications corporelles avec notamment une augmentation significative de la masse grasse surtout chez les femmes. Ces modifications corporelles vont provoquer une insatisfaction vis à vis de leurs corps chez les adolescents. Effectivement, environ 50% des jeunes adolescentes se déclarent insatisfaite de leurs corps (Lamas et al., 2012). Ceci conduit donc les adolescents à avoir des restrictions alimentaires, constituant ainsi la base de l'apparition des TCA chez les personnes ayant des facteurs de prédisposition. Enfin, les sentiments de contrôle procurés par les restrictions alimentaires vont apaiser l'adolescent bouleversé par les changements physiques et psychiques qu'il subit.

Un autre facteur déclenchant retrouvé va être un événement de vie stressant et/ou traumatique. Celui-ci peut être important : décès d'un proche, divorce des parents, séparation sentimentale etc... Mais parfois celui-ci peut paraître anodin tel qu'un déménagement par exemple, néanmoins il sera vécu avec une intensité particulièrement forte pour la personne à risque. Il est donc important non pas d'évaluer le type d'événement stressant mais plutôt la façon dont un événement va être ressenti par le patient TCA (rumination, neuroticisme...).

La survenue de l'un de ces facteurs déclenchant chez une personne ayant un terrain à risque va donc constituer la survenue d'un TCA. Une fois la pathologie débutée, le patient rentrera dans un cercle vicieux avec l'apparition de facteurs pérennisant.

3) Facteurs pérennisant

Les TCA pourraient être comparés avec les addictions. En effet, malgré les répercussions négatives des TCA sur leur vie (social, travail etc...) les patients sont incapables de changer leurs conduites, tout comme les patients atteints d'addictions qui malgré les répercussions négatives aussi sur leur vie ne peuvent pas s'empêcher d'arrêter (Barbarich-Marsteller et al., 2011). Il existe de plus en plus d'études dans les TCA sur les dysfonctionnements du système dopaminergique aboutissant à des anomalies du système de la récompense (Kaye et al., 2013a). Néanmoins, il y a encore très peu d'études et parfois les résultats sont contradictoires. Cependant, il semblerait que les patients atteints d'AN aient un « self-control » très important les protégeant ainsi par exemple des conduites addictives. En revanche, les patients atteints de BN semblent avoir un déficit important en terme de contrôle et sont plus enclins à être atteints de troubles des conduites addictives (Kaye et al., 2013b). Même si il reste encore un important travail de recherche à effectuer sur ce sujet, il paraît évident que les TCA ont un lien avec un dysfonctionnement du système de la récompense pouvant entretenir le maintien de la pathologie. Un autre facteur pérennisant est la restriction alimentaire qui va inévitablement provoquer une dénutrition des patients entretenant ainsi la pathologie. De plus, les patients atteints de TCA ont très fréquemment une dysmorphophobie, c'est à dire qu'ils ne perçoivent pas leur corps tel qu'il est. Effectivement, ceux-ci se voient plus « gros » que ce qu'ils sont réellement. N'étant donc pas conscients de leurs corps cela entretiendra aussi la maladie. Qui plus est, la plupart du temps les patients ont un déni total de leur maladie. Ne se considérant pas comme malades ils n'adhéreront pas aux soins aggravants de ce fait leur état. Le regard des autres et surtout celui de leurs proches est aussi un facteur pérennisant de la

pathologie, d'où la nécessité la plupart du temps de thérapies familiales. Enfin, les patients atteints de TCA présentent d'importants troubles neuropsychologiques (i.e. altération de la prise de décision) entretenant aussi la maladie.

Comme nous venons de le voir à travers ce chapitre, les TCA sont des pathologies complexes et d'origine multifactorielles. Les dysfonctionnements neuropsychologiques pourraient être des biomarqueurs intéressants. Ils seraient utiles à la fois au diagnostic, au pronostic ou encore à l'évaluation de la réponse thérapeutique. Qui plus est, essayer de remédier à ces dysfonctionnements pourrait nettement améliorer la prise en charge des patients TCA.

CHAPITRE III : BIOMARQUEURS NEUROPSYCHOLOGIQUES DANS LES TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES

A) Définitions

La neuropsychologie est une discipline scientifique permettant d'évaluer les fonctions cognitives (attention, concentration, prise de décision, flexibilité cognitive, mémoire, fluence verbale etc...). Celle-ci date de plus d'un siècle au cours duquel elle a grandement évolué. Effectivement, elle est passée par différentes étapes la menant d'une description générale des activités mentales à une taxonomie des composantes de chaque fonction cérébrale supérieure. Cette taxonomie a pu permettre d'établir une cartographie cérébrale des différentes fonctions cognitives et de pouvoir les tester individuellement (Schulz, 2012). Depuis quelques décennies, les tests neuropsychologiques se sont encore plus affinés afin d'avoir des tests sélectifs de fonctions cognitives délimitées et caractérisées. Les tests neuropsychologiques à disposition ont donc été spécifiquement élaborés pour mesurer une fonction particulière et sont standardisés. Les normes ont été calculées à partir de différents groupes de « sujets sains » classés selon leur âge et leur niveau scolaire. Avant toute évaluation neuropsychologique, le patient devra assister à un entretien afin de repérer ces symptômes et de choisir le bilan le plus approprié. Il existe des tests globaux (niveau cognitif général), des tests unidimensionnels (mémoire etc.), des batteries composites, des échelles fonctionnelles etc. Ceux-ci sont soit sur format papier soit sur informatique. Cette discipline tend de plus en plus à être utilisée en psychiatrie comme aide diagnostic mais aussi afin d'étudier les caractéristiques des différentes pathologies.

S'intéresser aux biomarqueurs neuropsychologiques semble d'autant plus important aujourd'hui puisque cela peut rentrer dans le domaine d'application du RDoC. En effet, étudier les biomarqueurs neuropsychologiques des troubles psychiatriques, c'est étudier des dimensions de ces pathologies. Par exemple, si l'altération de la prise de décision présente dans la plupart des pathologies psychiatriques était étudiée, cela pourrait permettre de mieux comprendre in fine la physiopathologie de ces maladies ainsi que leur développement.

B) Neuropsychologie de l'Anorexia Nervosa

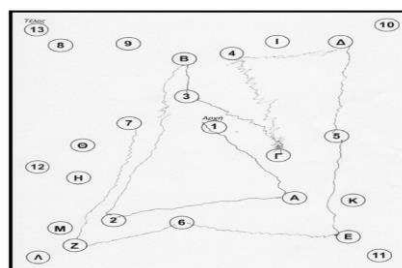
Depuis le début des années 90 de nombreuses études ont été réalisées sur la neuropsychologie de l'AN (plus d'une centaine). Une revue de la littérature regroupant les principales analyses faites entre 1995 et 2012 sur la neuropsychologie des TCA (principalement AN et BN) résume les fonctions cognitives d'intérêts de ces pathologies (Jáuregui-Lobera, 2013). En ce qui concerne l'AN quatre fonctions neuropsychologiques apparaissent comme étant d'intérêt : la flexibilité cognitive, la cohérence centrale, la prise de décision et l'attention/concentration.

1) La flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive ou « set-shifting » est la capacité de changer de tâche ou de stratégie mentale et de passer d'une opération cognitive à une autre (Théro, 2015). Elle reflète donc la capacité à s'adapter aux modifications de son environnement. L'inflexibilité cognitive se définit ainsi comme la difficulté, lors de l'exécution des tests neuropsychologiques, de passer d'une tâche à une autre (Guillaume, 2011). Il existe différents tests permettant d'évaluer la flexibilité cognitive. Les deux principaux utilisés dans les TCA sont le Trail Making Test (TMT) et le test de Brixton :

- Le Trail Making Test : celui-ci se déroule en deux temps. Tout d'abord, le sujet doit relier des nombres dans l'ordre croissant le plus rapidement possible (1-2-3-4 ...), puis lors de la seconde tâche il doit procéder de la même manière mais en alternant des nombres et des lettres (1-A-2-B-3-C ...). Le temps mis pour effectuer la seconde partie correspond à la mesure de la flexibilité cognitive.

Figure 4 : Représentation du Trail Making Test



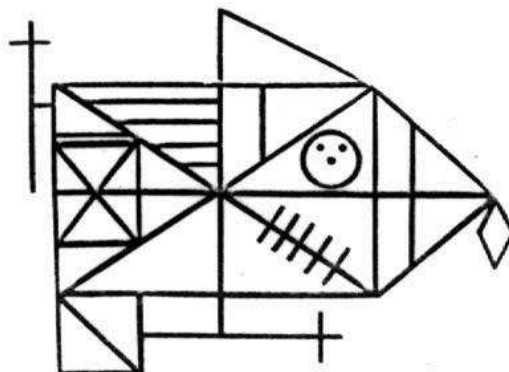
- Le test de Brixton : ce test évalue la capacité à détecter et suivre une règle. La tâche consiste en une série de pages sur lesquelles il y a un cercle rempli (son emplacement change sur chaque nouvelle page) et des cercles vides. Les patients doivent prédire la position du cercle rempli sur chaque page suivante. Le nombre total d'erreurs effectuées pendant la tâche est converti en un score mis à l'échelle. Plus le score est élevé, meilleur est la flexibilité cognitive (Odhuba et al., 2005).

Plusieurs études ont montré qu'il existe clairement un dysfonctionnement de la flexibilité cognitive chez les patients atteints d'AN. Ces résultats ont été confirmés par des méta-analyses dont une récente (Roberts et al., 2007; Wu et al., 2014). Ce dysfonctionnement de la flexibilité cognitive pourrait d'ailleurs être lié aux traits compulsifs, à la rigidité et au perfectionnisme observés chez les patients AN (Tchanturia et al., 2004; Tchanturia et al., 2002; Tchanturia et al., 2004). De plus, d'autres études ont émis l'hypothèse que ce dysfonctionnement pourrait être une des causes de développement de l'AN (Steinglass et al., 2006). D'autres études sont même allées encore plus loin en émettant l'hypothèse que l'inflexibilité cognitive observée chez les patients atteints d'AN était un endophénotype de la pathologie puisque celle-ci est observée chez des personnes de la même famille atteinte ou non d'AN (Brown et al., 2018; Holliday et al., 2005). Enfin, des études ont montré que les thérapies de remédiation cognitive étaient très efficaces sur les patients atteints d'AN (Tchanturia et al., 2014).

2) La cohérence centrale

La cohérence centrale est la capacité à former un ensemble global et cohérent à partir d'une multitude de détails. En d'autres termes, il s'agit de la fonction cognitive permettant de regrouper différentes informations pour former un tout. Avoir un défaut de cohérence centrale signifie que la personne analyse trop en profondeur son environnement en se focalisant sur les détails et en étant incapable d'en faire un tout cohérent (Happé and Booth, 2008). Comme le dit Peter Vermeulen (éducateur spécialisé des enfants autistes) : « Il voit les arbres quand nous voyons la forêt ». Le défaut de cohérence centrale est une des caractéristiques typiques des troubles du spectre autistique (Frith et al., 1991). Tout comme pour l'évaluation de la flexibilité cognitive, il existe plusieurs tests afin d'évaluer la cohérence centrale. L'un des principaux tests utilisés dans l'AN est le Rey-Osterriech Complex Figure Test (ROCFT). Il évalue la capacité de construction visuospatiale et la mémoire visuelle. Une image complexe (Figure de Rey) est montrée aux patients. Les patients doivent ensuite reproduire la figure immédiatement et encore 30 minutes plus tard. Le système de notation comprend l'emplacement, la précision, l'organisation et le temps de reproduction.

Figure 5 : Représentation de la figure de Rey



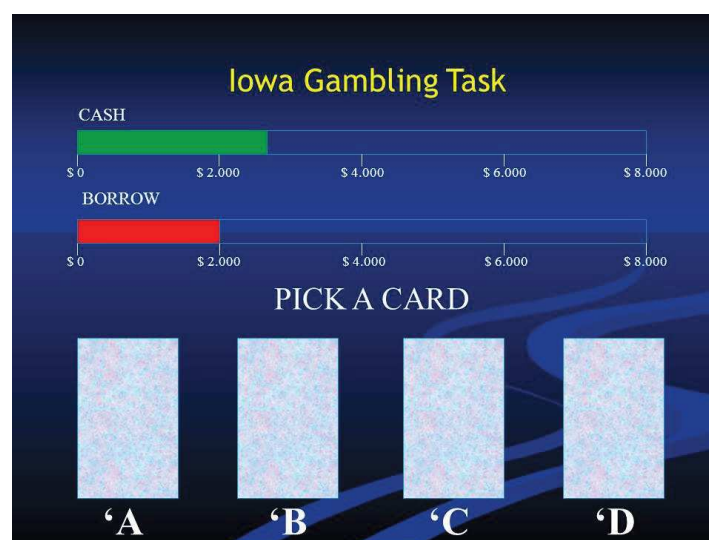
Tout comme pour la flexibilité cognitive, de nombreuses études ont évalué la cohérence centrale des patients AN. Ces études ont permis de montrer un déficit de la cohérence centrale chez ces patients. Une revue compilant les études utilisant le ROCFT ainsi qu'une méta-analyses ont confirmé ce déficit de cohérence centrale (Lang et al., 2014; Lang et al., 2016). Qui plus est, ce défaut de cohérence centrale est présent chez les patients en rémission (Danner et al., 2012; Lindner et al., 2013) suggérant donc qu'il s'agit d'un endophénotype de l'AN (non spécifique puisque présent aussi chez les personnes atteintes de troubles du spectre autistique). Enfin, ce défaut de cohérence centrale pourrait être un facteur aggravant de la maladie. En effet, une étude a montré qu'il existe une corrélation négative entre la cohérence centrale et la sévérité de la maladie, plus le défaut de cohérence centrale était élevé plus les patients avaient une symptomatologie sévère de la maladie (Zuchova et al., 2013).

3) La prise de décision

La prise de décision est un processus cognitif complexe de plus en plus étudié. La prise de décision est ce qui nous permet de faire un choix, celui-ci devant être le plus judicieux possible. Il s'agit donc du processus nous permettant de faire un choix parmi plusieurs options possibles. Tout individu est confronté à une prise de décision tout au long de sa vie ainsi que dans tous les domaines (professionnel, sentimental, familial etc...). Il s'avère donc ainsi indispensable que cette fonction ne soit pas altérée afin de faire les meilleurs choix possibles. Tout comme pour les autres fonctions cognitives vu précédemment, il existe divers tests permettant d'évaluer la prise de décision. Le plus répandu et le plus usité actuellement est l'Iowa Gambling Task (IGT). L'IGT est un test qui se présente sous la forme d'un jeu. Les individus ont quatre paquets de cartes différents face à eux : A, B, C et D. Les individus reçoivent 2000 \$ pour commencer et doivent maximiser cette somme sur 100 essais en prenant des cartes de l'un des quatre paquets. Les paquets A et B sont avantageux à court

terme mais désavantageux à long terme. Les paquets C et D sont moins avantageux que les paquets A et B à court terme, mais avantageux à long terme. En résumé, les paquets A et B sont «désavantageux» et les paquets C et D sont «avantageux». À la fin de la tâche, des scores plus élevés indiquent une meilleure prise de décision (Buelow and Suhr, 2009). Il existe un consensus sur le fait que tous les essais jusqu'au 50e sont considérés comme « ambigus » parce qu'il n'y a aucune information indiquant quels paquets sont meilleurs ou pires. Les essais à partir du 51e sont considérés, a contrario, comme moins risqués car, à ce stade, les sujets ont appris quelles cartes sont des options sûres et quelles sont les options de risque (van den Bos et al., 2013).

Figure 6 : Représentation de l'IGT



A l'instar des fonctions cognitives vues précédemment, de nombreuses études se sont intéressées à la prise de décision dans le cadre de l'AN. Il apparaît qu'il existe un important dysfonctionnement de cette fonction chez ces patients. Une méta-analyse récente confirme ce déficit au niveau de la prise de décision et conclut que celui-ci est plus important durant la phase aiguë de la maladie que durant la rémission, néanmoins le statut nutritionnel ne semble pas influencer sur la prise de décision (Guillaume et al., 2015). Actuellement, nous ne savons pas

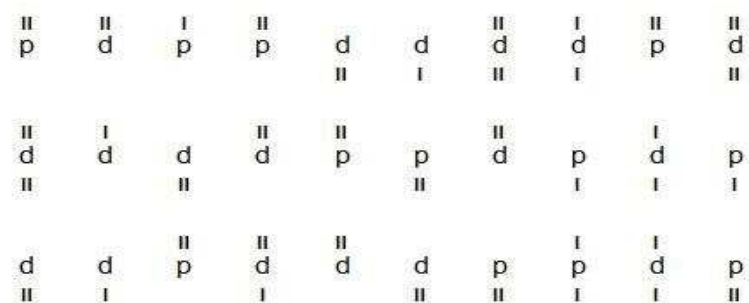
si ce déficit au niveau de la prise de décision peut être considéré comme un endophénotype de l'AN ou si celui-ci est provoqué par la pathologie (i.e. dénutrition). Cependant, il apparaît évident que ce trouble neuropsychologique pourrait contribuer au développement et au maintien de la maladie (Chan et al., 2014). En effet, les patients vont prendre des décisions qui à court termes pourront avoir des effets bénéfiques (i.e. meilleure estime de soi) sans tenir compte du fait qu'à long terme il y aura des conséquences néfastes (i.e. problèmes de santé liés à la dénutrition) (Brogan et al., 2010; Cavedini et al., 2004). Enfin, des études récentes ont mis en évidence le fait que la capacité des patients à consentir aux soins était corrélée à la prise de décision. Plus un patient aura une altération de la prise de décision moins il consentira aux soins (Elzakkars et al., 2018, 2017).

4) Attention et Concentration

L'attention et la concentration sont deux fonctions interdépendantes l'une de l'autre. L'attention est nécessaire dans la plupart de nos tâches quotidiennes. Effectivement, c'est grâce à elle que nous sommes capables de nous concentrer, d'intégrer des données, de comprendre des informations etc... L'attention va se baser sur la façon dont le cerveau perçoit et gère les stimuli sensoriels externes (vue, odorat, goût, ouïe et touché). L'attention peut être sélective (ou focalisée) c'est-à-dire que malgré la présence de distracteurs externe, l'individu est capable de se focaliser sur une chose ; ou alors l'attention peut être divisée (ou partagée) permettant ainsi la réalisation de plusieurs tâches simultanément. La concentration quant à elle, est un phénomène conscient qui permet à l'individu de maintenir un niveau d'attention élevé sur une tâche. Il existe différents tests neuropsychologiques permettant d'explorer ces fonctions. L'un des plus utilisés actuellement est le test d2 d'attention concentrée. Il s'agit d'un test d'une page, composé de 14 lignes, chacune avec 47 caractères "p" et "d". Les caractères ont de un à quatre tirets qui sont positionnés individuellement ou par paires au-dessus et / ou en dessous de chaque lettre. Le symbole cible est un "d" avec deux tirets (au-

dessus ou au-dessous ou les deux). Ainsi, un "p" avec un ou deux tirets et un "d" avec un, trois ou quatre tirets sont des distracteurs. La tâche du participant est de barrer autant de symboles cibles que possible, de gauche à droite (Bates and Lemay, 2004; Brickenkamp, 1998). Les résultats des tests d2 sont divisés en trois parties: d2 score 1 (ou GZ) est le nombre de caractères traités, d2 score 2 (ou F) est le nombre d'erreurs (omission ou confusion), et le ratio d2 est le score global de l'essai obtenu avec la formule: $GZ / F * 100$. Plus le score est faible, meilleure est la concentration et l'attention (Brickenkamp, 2007).

Figure 7 : Représentation du test d2



Comparé aux autres fonctions cognitives, il existe actuellement très peu d'études sur l'attention/concentration dans l'AN. Cependant, ces quelques études montrent des anomalies de l'attention/concentration chez ces patients non expliquées par leur poids ce qui pourrait donc suggérer que le déficit attentionnel de ces patients est un endophénotype de la pathologie (Weinbach et al., 2017). Plus d'études sont nécessaires afin de mieux comprendre ce phénomène.

Il est évident à travers ces différents éléments que les patients souffrant d'AN montrent des déficits cognitifs. Qui plus est, ces déficits ne sont pas forcément associés au statut nutritionnel des individus et certains sont même considérés comme des endophénotypes de la pathologie (i.e. altération de la flexibilité cognitive). Nous allons maintenant nous intéresser aux troubles neuropsychologiques dans la BN.

C) Neuropsychologie de la Bulimia Nervosa

Il existe moins d'études sur la neuropsychologie de la BN comparée au nombre d'études sur la neuropsychologie de l'AN. De plus, certaines études ont des résultats hétérogènes (Van den Eynde et al., 2011). Cependant, même si le nombre reste assez limité, les études actuelles ont permis de montrer un déficit dans certaines fonctions neuropsychologiques de la BN dont certaines similaires à celle de l'AN.

Concernant la flexibilité cognitive, les résultats des différentes études sont plutôt contradictoires. En effet, certaines études montrent un dysfonctionnement de la flexibilité cognitive chez les patients atteints de BN (Roberts et al., 2010). De plus, deux méta-analyses suggèrent que l'inflexibilité cognitive serait un endophénotype des TCA de manière générale (Roberts et al., 2007; Wu et al., 2014). Néanmoins, certaines études trouvent que les patients atteints de BN ne diffèrent pas significativement des témoins sains aux tests évaluant la flexibilité cognitive (Darcy et al., 2012; Vall and Wade, 2015). Toutefois ces études ont de faibles échantillons de patients. Plus d'études sont nécessaires afin de mieux comprendre l'impact ainsi que les mécanismes sous-jacents de l'inflexibilité cognitive chez les patients BN.

Au sujet de la cohérence centrale chez les patients BN les études sont moins hétérogènes et montrent un défaut de cohérence centrale chez ces patients tout comme chez les patients AN. Effectivement, les patients atteints de BN ont aussi une tendance à se concentrer sur les détails plutôt que sur le global ainsi que des troubles de mémoire visuospatial (Darcy et al., 2015). Ces résultats ont été confirmés par une revue de la littérature ainsi qu'une méta-analyse (Lang et al., 2016, 2014). Ceci suggère donc que ce défaut de cohérence centrale pourrait être un endophénotype non spécifique des TCA (puisque présent aussi dans les troubles du spectre autistique) (Lopez et al., 2009).

Pour la prise de décision, les études chez les patients BN sont aussi moins hétérogènes que celle sur la flexibilité cognitive. Une altération de la prise de décision chez ces patients est aussi retrouvée dans la plupart des études (Chan et al., 2014) et confirmée par une méta-analyse (Guillaume et al., 2015). De plus, il semblerait que l'altération de la prise de décision chez les patients BN soit liée aux traits obsessionnels et compulsifs de la maladie (Liao et al., 2009).

S'il existe peu d'études sur l'attention/concentration dans l'AN, il en existe encore moins dans la BN. Néanmoins, il s'avère qu'il y aurait aussi chez les patients BN un dysfonctionnement du système de l'attention/ concentration (Seitz et al., 2016).

Il existe un manque de données sur la neuropsychologie de la BN. Cependant, il semblerait que les patients BN partagent les mêmes dysfonctionnements neuropsychologiques que les patients AN. Il paraît donc crucial de comprendre les mécanismes sous-jacents de ces dysfonctionnements afin de pouvoir trouver des cibles thérapeutiques et ainsi améliorer la prise en charge des patients TCA. En effet, les thérapies de remédiation cognitives montrent une certaine efficacité dans la prise en charge de ces patients et apportent un meilleur pronostic. Qui plus est, si ces désordres neuropsychologiques s'avèrent être réellement des endophénotypes des TCA en agissant sur eux nous agissons sur la pathologie et nous comprendrons mieux les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. L'une des pistes à explorer est l'impact des hormones sexuelles sur les fonctions cognitives qui commence de plus en plus à être exploitée.

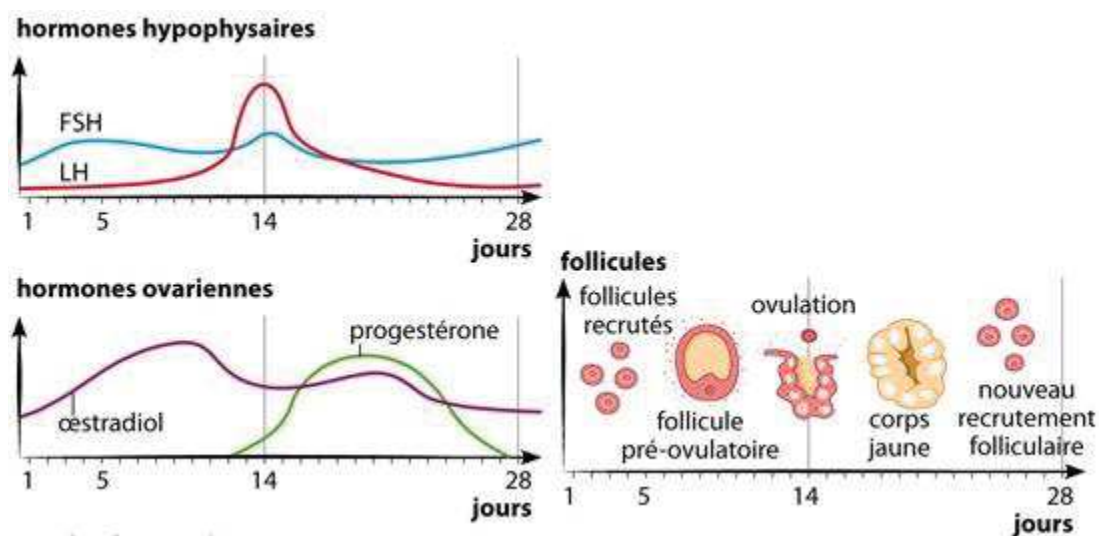
D) Fonctions cognitives et hormones sexuelles

De nombreuses études s'intéressent à l'impact des hormones sexuelles, œstrogène et progestérone, sur les fonctions cognitives. Il semblerait que celles-ci protègent du déclin cognitif et amélioreraient même les capacités cognitives.

1) Effet des hormones sexuelles sur les fonctions cognitives dans la population générale

Le cycle ovarien naturel chez la femme entraîne des changements hormonaux importants. Ce cycle dure en moyenne 28j. Lors de la première phase, qui dure 14j, les taux d'œstrogène augmentent progressivement. Lors de la seconde phase, survenant après le pic de LH (Hormone Luétinisante) et qui elle aussi dure 14j, les taux d'œstrogène diminuent et ce sont les taux de progestérone qui augmentent progressivement (cf schéma ci-dessous).

Figure 8 : Variations hormonales lors du cycle ovarien normal chez la femme



Différents éléments ont conduits les chercheurs à s'intéresser à l'effet des hormones sexuelles sur les fonctions cognitives. Tout d'abord, jusqu'à une vingtaines-trentaines d'années en arrière, il était considéré que les œstrogènes et la progestérone ne possédaient des récepteurs qu'au niveau de l'hypophyse et au niveau ovarien et par conséquent que ceux-ci avaient peu d'impacts au niveau cérébral. Il s'avère en réalité que les récepteurs à ces deux

hormones sont présents dans de nombreuses régions cérébrales. Effectivement, les deux récepteurs aux œstrogènes, ER α et ER β , sont présents dans des régions telles que : le cortex préfrontal, le striatum dorsal, le noyau accumbens, l'hippocampe ou encore le thalamus qui sont des régions impliquées à divers degrés dans les fonctions cognitives (Almey et al., 2015; Ancelin & Ritchie, 2005). Les deux principaux récepteurs à la progestérone, PRA et PRB, sont quant à eux présents dans la plupart des zones du cerveau et la progestérone est aussi synthétisée au niveau cérébral (Guennoun et al., 2008). De plus, la progestérone aurait des effets neuroprotecteurs importants (Gargiulo-Monachelli et al., 2014). Un autre élément qui a permis de contribuer à l'essor de l'intérêt pour les hormones sexuelles est la maladie d'Alzheimer. Cette maladie se caractérise par un déclin cognitif ainsi qu'une démence, elle touche principalement les personnes de plus de 65 ans et est plus fréquente chez la femme que chez l'homme (environ 40% d'hommes et 60% de femmes). Même si actuellement les causes neurobiologiques à l'origine de cette fréquence plus élevée chez les femmes que chez les hommes n'ont pas encore été élucidées, les études animales suggèrent un lien avec les taux d'œstrogènes (Brinton, 2004; Pike et al., 2009; Sherwin, 2002). De plus, toujours dans le même esprit, des études ont montré un taux plus bas de 17- β estradiol chez les femmes présentant un Alzheimer précoce comparé à des témoins sains de même âge (Manly et al., 2000). Enfin, les taux d'œstrogènes dans les cerveaux de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont plus bas que la normale (Rosario et al., 2011; Yue et al., 2005).

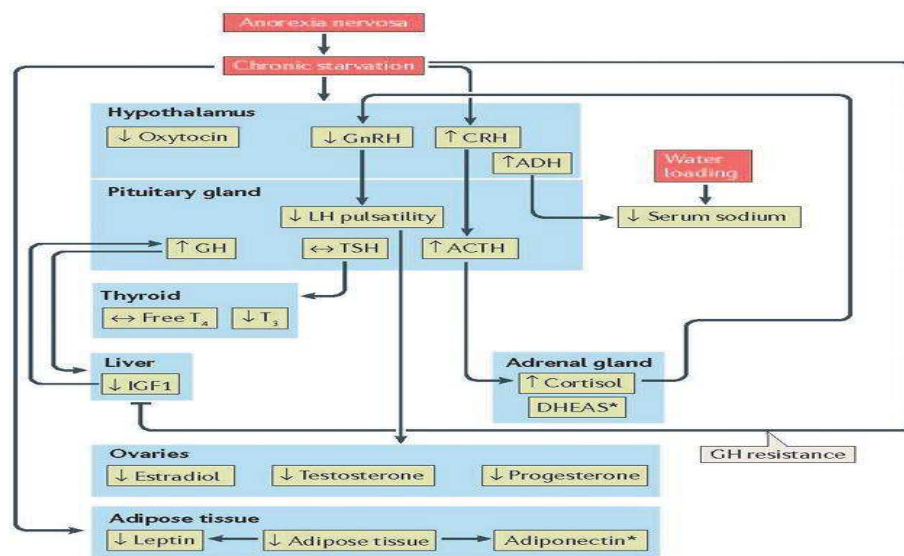
Suite à ces éléments, des études ont été réalisées sur des femmes ménopausées ou ovariectomisées. Ces études ont montré que les femmes recevant une thérapie hormonale de substitution (THS) présentaient un déclin cognitif moins important que celles n'en recevant pas (Au et al., 2016; Girard et al., 2017; Pompili et al., 2012). Une autre étude de 2012 a montré que les personnes prenant une contraception hormonale avaient de meilleurs résultats en matière de capacité visuospatial et de flexibilité cognitive comparé à ceux n'en prenant pas

et ces résultats étaient temps-dépendant (Egan and Gleason, 2012). Des études similaires ont été réalisées chez des jeunes femmes non ménopausées afin de voir si les variations hormonales liées au cycle ovarien avaient un impact sur leurs fonctions cognitives. Il s'avère que les variations hormonales liées aux cycles ovariens joueraient effectivement sur les capacités cognitives des femmes avec de meilleures capacités visuospatial et de mémoire, entre autres, selon les différentes phases du cycle (Maki et al., 2002; Mordecai et al., 2008; Pompili et al., 2016). Enfin, il a été montré qu'un taux bas en hormones sexuelles augmentait l'inflammation (augmentation IL-1, IL-6 et TNF α) (Au et al., 2016), or l'inflammation peut entraîner des conséquences sur les capacités cognitives (Bollen et al., 2017). Néanmoins, toutes les études ne s'accordent pas quand à l'effet bénéfique des hormones sexuelles sur les capacités cognitives. En effet, certaines études ont montré, par exemple, que si la THS était prise trop tard après la ménopause elle pouvait être délétère (Girard et al., 2017). Enfin, d'autres études retrouvent soit un impact délétère des hormones sexuelles sur les fonctions cognitives soit aucun impact (Gogos et al., 2014; Korol et al., 2015; Warren et al., 2014). Plus de recherches sont nécessaires sur l'effet des hormones sexuelles sur les capacités cognitives afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents ainsi que le réel intérêt d'une THS dans le maintien des fonctions cognitives.

2) Troubles des conduites alimentaires et hormones sexuelles

Comme dit précédemment, les TCA surviennent principalement lors de l'adolescence avec la survenue du pic oestrogénique. Ceci a conduit les chercheurs à s'intéresser au lien pouvant exister entre TCA et hormones sexuelles. Les TCA sont caractérisés par un important dysfonctionnement endocrinien avec une forte perturbation de l'axe hypothalamo-pituitaire, incluant notamment un hypogonadisme avec une diminution des taux d'œstrogènes et d'androgènes (cf schéma ci-dessous) (Baskaran et al., 2017; Resch et al., 2002; Schorr & Miller, 2017).

Figure 9 : Dysfonctionnements endocrinien dans l'AN d'après (Schorr and Miller, 2017)



Des études ont montré que les taux d'hormones sexuelles, et particulièrement les taux d'œstrogènes sont significativement plus bas chez les personnes atteintes de TCA que chez des témoins soins (Misra and Klibanski, 2014; Ramoz et al., 2013). Qui plus est, des études récentes de génétiques ont trouvé un lien entre des modifications du gène *ESR1* (gène codant pour le récepteur $ER\alpha$) et les TCA (Ramoz et al., 2017).

Il paraît donc légitime à travers ces différents éléments de se demander si ce déficit en hormones sexuelles n'impacte pas les fonctions cognitives des patients TCA.

3) Impact de la prise de contraception hormonale sur les fonctions cognitives des patients ayant un trouble des conduites alimentaires

Au vu des effets des hormones sexuelles sur les fonctions cognitives et du déficit en hormones sexuelles des patientes atteintes de TCA, il est donc légitime de se demander si la prise de contraception hormonale (oestro-progestatif ou progestatif seul) a un impact sur les fonctions cognitives de celle-ci. C'est à cette question que nous nous sommes intéressés dans l'étude ci-dessous.

Hormonal contraception use is associated with better attention and decision-making in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa

B Nobile¹, L Maimoun^{2,3}, I Jaussent¹, S Beziat^{1,4}, M Seneque^{1,4}, S Thiebaut⁴, K Dupuis-Maurin⁴, A Wojtuszczyzn^{5,6}, P Lefebvre^{5,6}, Ph Courtet^{1,4,7}, E Renard^{5,6}, S Guillaume^{1,4,7}

- 1) INSERM, Neuropsychiatry: Epidemiological and Clinical Research, Montpellier, France
- 2) Department of Nuclear Medicine, CHRU Montpellier, Montpellier, France
- 3) INSERM U1046, UMR9214 CNRS, Physiology and Experimental Medicine of the Heart and Muscles, University of Montpellier, CHRU Montpellier, France
- 4) Department of Emergency Psychiatry and Post-Acute Care, CHRU Montpellier, France
- 5) UMR CNRS 5203, INSERM U1191, Institute of Functional Genomics, University of Montpellier, Montpellier, France
- 6) Department of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, CHRU Montpellier, Montpellier, France
- 7) FondaMental Foundation, France

*Corresponding author

Bénédicte Nobile, MSc, Pharmacy resident

Inserm-U1061

Hôpital La Colombière

39, avenue Charles Flahault, BP 34493

34093 Montpellier cedex 5

FRANCE

Phone: (33) 499 61 45 60

Fax: (33) 499 61 45 79

E-mail: benedicte.nobile@gmail.com

ABSTRACT

Background: Evidence is growing that sex hormones maintain cognitive functions, and Anorexia Nervosa (AN) and Bulimia Nervosa (BN) are associated with cognitive impairment. Given the low levels of sex hormones in AN and BN patients, the use of hormonal contraception (HC) might improve their cognitive functions.

Aim: The aim of this study was to assess performance in four cognitive functions known to be impaired in AN and BN according to HC use.

Methods: The study was retrospective and included 230 women diagnosed with AN and BN based on the DSM5 criteria. Patient ages ranged from 15 to 45 years and 39.1% were taking HC (oral, transdermal or intrauterine). Cognition was assessed with the d2 test (attention), Iowa gambling task (IGT; decision-making), Brixton spatial anticipation test (set-shifting) and Rey Osterrieth complex figure test (central coherence). Data were analyzed in a univariate model, and variables associated with the outcome ($p < 0.10$) were included in logistic regression models to estimate the adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the HC effect on the neuropsychological test scores.

Results: After multiple adjustments, HC use was significantly associated with better scores for d2 (OR=0.50, 95% CI=[0.27; 0.92]) and IGT (OR=.97, 95% CI=[1.00; 3.85]), but the Brixton and Rey figure scores were not significantly associated.

Conclusions: This study suggests that HC could have beneficial effects on attention and decision-making in women with AN and BN.

KEYWORDS

Anorexia Nervosa; Bulimia Nervosa; Attention; Decision-making; Hormonal contraception

1. INTRODUCTION

Anorexia nervosa (AN) and bulimia nervosa (BN) are severe psychiatric illnesses. The lifetime prevalence in females is about 3% (Nagl et al., 2016) and the disorders are associated with high mortality rates (especially AN; (Ramos et al., 2013)). There are few evidence-based treatments for those pathologies and research to find therapeutic targets for AN and BN pathophysiology became important. AN and BN are characterized by global endocrine dysregulation, notably with hypothalamic-pituitary axis dysfunction (Resch et al., 2002; Schorr & Miller, 2017) leading to deficiencies in sex hormones, which are lower in AN and BN patients (Misra and Klibanski, 2014; Ramos et al., 2013). AN and BN are also associated with cognitive impairment, especially in four cognitive functions: decision-making, central coherence, set-shifting and attentional networks, and these impairments are secondary to the disease *per se* or to the nutritional status. A recent meta-analysis concluded that decision-making was significantly altered in patients with AN and BN (Guillaume et al., 2015). A review of studies using the Rey Osterrieth complex figure test and another meta-analysis (Lang et al., 2016; Lang et al., 2014) showed that patients with AN and BN have poor global processing compared with healthy controls. Still other meta-analyses have shown that set-shifting is impaired in these patients compared with healthy controls (Roberts et al., 2007; Wu et al., 2014). Last, attentional networks are also altered in patients with AN and BN (Seitz et al., 2016; Weinbach et al., 2017). Neurocognitive treatments, such as cognitive remediation therapy, are therefore emerging and show initial promise (Eichen et al., 2017).

A growing body of evidence suggests that sex hormones help to maintain cognitive functions, and these hormones are the focus of considerable attention in the psychiatric field (Weickert et al., 2015). The two estrogen receptors (ER), ER α and ER β , are localized in several brain areas, including the prefrontal cortex, dorsal striatum, nucleus accumbens, hippocampus and thalamus, all of which are implicated in cognitive functioning (Almey et al.,

2015; Ancelin & Ritchie, 2005). Studies on ovariectomized or menopausal women have shown that women without hormonal therapy substitution (HTS) suffer from significantly greater declines in cognitive functioning than those with HTS (Au et al., 2016; Girard et al., 2017; Pompili et al., 2012). Yet, some other studies found that HTS could be deleterious for women when introducing too late (Girard et al., 2017). Furthermore, some other studies found also deleterious effects of estrogen on cognitive functions within women and research in this domain still remain inconclusive and contradictory depending on different studies (Gogos et al., 2014; Korol & Pisani, 2015; Warren et al., 2014). Nevertheless, a study conducted by Egan and Gleason (Egan and Gleason, 2012) demonstrated that hormonal contraception users score better in visuospatial ability and cognitive flexibility than non-users, and these results were HTS duration-dependent. Furthermore, low estrogen levels are conducive to inflammation (augmentation in IL-6, IL-1 and TNF α) (Au et al., 2016), which is also known to impact cognitive functioning (Bollen et al., 2017). Among other such studies, a very recent randomized controlled trial of estrogen replacement in oligomenorrheic/amenorrheic athletes showed significant improvement in verbal memory and executive control with replacement than without it (Baskaran et al., 2017a). Last, a study of activity-based anorexia rat model found that starvation reduced the 17 β -estradiol levels, which were associated with memory deficits (Paulukat et al., 2016). There are less studies concerning impact of progesterone on cognitive function. Nevertheless, progesterone seems to have a neuroprotective effect by acting on neurotrophic factors such as BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (Singh & Su, 2013; Singh & Su, 2013). Furthermore, some studies suggest a positive effect of progesterone on cognitive performance within women (Sofuoglu et al., 2011; Toffoletto et al., 2014).

In this context, hormonal contraception (HC) might influence cognitive functioning in patients with AN and BN. We therefore hypothesized that patients with AN and BN who

were using HC would have better scores on neuropsychological tests than patients without HC. To test this hypothesis, we assessed performances on four neuropsychological tests targeting the cognitive functions known to be impaired in AN and BN: the d2 (attention and concentration), the Iowa gambling task (decision-making), the Brixton spatial anticipation test (set-shifting) and the Rey Osterrieth complex figure test (central coherence) in patients with AN and BN according to HC use.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1 Participants

Participants were consecutively recruited in an outpatient eating disorder unit of the University Hospital Center of Montpellier, France, between 2012 and 2014. Overall, 230 female patients with AN (n=151) or BN (n=79) as defined by the DSM5 criteria, were included in this study. This ancillary study to a larger project was approved by the local ethics committee (CPP Sud Méditerranée IV) and signed informed consent was obtained from all participants (and from parents for underage participants). Research was conducted according to the tenets of the Declaration of Helsinki.

The inclusion criteria for this study were as follows: female, non-menopausal, between 15 and 45 years old, French speaking, and anorexic or bulimic according to the DSM5 criteria; in addition, all types of HC were included (transdermal, hormonal intrauterine device and pill). The non-inclusion criteria were presenting with a physical condition precluding study participation and refusal to participate in the study.

2.2 Clinical assessment

A multidisciplinary team of psychiatrists, psychologists and nutritionists clinical assessed the patients. Diagnoses were established by consensus using the best-estimated procedure through medical records and information from relatives, the non-standardized clinical assessments of practitioners, and standardized measures with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI).

In addition, patients completed self-administered questionnaires that assessed the main characteristics of EDs. Five characteristics related to disease severity were assessed using the four subscales of the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) and the Functioning Assessment Short Test (FAST). The EDE-Q is a 33-item screening tool to evaluate ED symptoms. It measures disordered eating over a 28-day period and is scored across four subscales that explore the four core clinical dimensions of AN and BN: eating concern, body shape concern, weight concern, and restraint. The higher the scores, the more severe the EDs are (Luce & Crowther, 1999; Mond et al., 2004). In this study, EDE-Q was used in order to evaluate severity of pathology and not to establish the diagnosis. The Functioning Assessment Short Test (FAST) is an interview-administered instrument. It comprises 24 items divided among five areas of functioning: autonomy, occupational functioning, financial issues, interpersonal relationships and leisure time. All items are rated using a 4-point scale and the global score is obtained by summing the scores for each item. The higher the scores, the more severe the difficulties are (Rosa et al., 2007). Depression was assessed using the widely used Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1988, 1961).

2.3 Neuropsychological assessment

Crystalline intelligence was assessed by the French National Adult Reading Test (NART), which is a validated tool to measure prior intellectual functioning. The NART is a 50-item single word reading test of graded difficulty. The development of the NART is based on the observations that the level of reading ability in the normal adult population is linked to general intellectual level and that in patients with dementia oral reading is preserved (until late in the dementing process) (Crawford et al., 2001).

The cognitive functions of the patients were assessed using four neuropsychological tests. First, the d2 test of attention is a useful and validated measure of attention and concentration. This is a one-page cancellation test, consisting of 14 lines, each with 47 “p” and “d” characters. The characters have one to four dashes that are positioned individually or in pairs above and/or below each letter. The target symbol is a “d” with two dashes (above or below or both). Thus, a “p” with one or two dashes and a “d” with one, three or four dashes are distracters. The participant’s task is to cross out as many target symbols as possible, moving from left to right (Bates and Lemay, 2004; Brickenkamp, 1998). The d2 test scores are divided into three parts: d2 score 1 (or GZ) is the number of characters processed, d2 score 2 (or F) is the number of errors (omission or confusion), and the d2 ratio is the global score of the test obtained with the formula: $GZ/F \times 100$. The lower the score, the better attention and concentration are. In this study, we used the d2 ratio for test interpretation, as it is the global score and thus the most interesting regarding attention and concentration (Brickenkamp, 1998). We grouped scores by tertiles for the analyses and the cut-off for the first tertile (best scores) was 2.22, which reflects good attention and concentration in the general population (Brickenkamp, 2007).

Second, the Iowa gambling task (IGT) is the most widely used test of decision-making. Individuals are given \$2000 in game money to start with and have to maximize this sum over 100 trials by taking cards from one of four decks. Decks A and B are advantageous in the short term but disadvantageous in the long term. Decks C and D are less advantageous than Decks A and B in the short term but advantageous in the long term. Decks A and B are thus “disadvantageous” and Decks C and D are “advantageous.” At the end of the task, higher scores indicate better decision-making (Buelow and Suhr, 2009). Discussion has centered around the observation that all the trials until the 50th are ambiguous because there is no information indicating which decks are better or worse. Trials from the 51st onward are considered less risky as by this point subjects have learned which cards are safe options and which are risk options (van den Bos et al., 2013). We therefore analyzed the IGT score from the 1st to the 50th and from the 51st to the 100th trials. We also tested comprehension of the IGT on a scale from 0 to 2, with 2 being the best score for test comprehension (Guillaume et al., 2009).

The Brixton spatial anticipation test assesses the ability to detect and follow a rule and flexibility to a changing pattern. The task consists of a series of pages on which there is one filled-in circle (its location changes on each new page) and empty circles. Patients have to predict the position of the filled-in circle on each subsequent page. The total number of errors made during the task is converted to a scaled score. The higher the score, the better the set-shifting is (Odhuba et al., 2005). To analyze this task, we used clinical norms (Seron and Linden, 2014).

Last, the Rey Osterrieth complex figure test (ROCFT) assesses visuospatial constructional ability and visual memory. This task is widely used. First, the administrator gives the patients the ROCF stimulus card. They then have to reproduce this figure immediately and again 30 minutes later. The scoring system includes location, accuracy,

organization, and reproduction time. We scored the style of coping on a scale from 1 to 4, with 1 being the best score. As not enough patients scored 4 on this test, we grouped the patients with 3 and 4 together (Shin et al., 2006).

2.4 Statistical analysis

The study population is described with medians [minimum value; maximum value] for quantitative variables and percentages for qualitative variables. A univariate logistic regression model was used to study the associations between the sociodemographic and clinical data according to HC use. The sociodemographic and clinical variables associated with the outcome ($p < 0.10$) were included in the multivariate logistic regression models to estimate the adjusted ORs and their 95% confidence intervals (CI) for exposure variables (scores to neuropsychological tests). Continuous scores were grouped into tertiles with the lowest or highest compared with the remaining two. The significance level was set at $p < 0.05$. Analyses were performed using SPSS statistical software (version 23.0.0.2; IBM SPSS Statistics for Windows. Armonk, NY: IBM Corp).

3. RESULTS

3.1 Sample characteristics

Among the 230 patients, 151 (65.6%) were diagnosed with AN and 79 (34.4%) with BN, with a median age of 23.8 years [15.1; 44.6] and a median body mass index (BMI) of 17.7 kg/m² [10.0; 29.5]. Overall, 140 (60.9%) women did not use HC and 90 (39.1%) did. Across our population none of our patients have primary amenorrhea. The median of illness duration was 4.2 years [0; 29] with the median age of onset being 17 years [10; 40] for AN and 18 years [10; 34] for BN. The median total score on the EDE-Q was 3.72 [0; 6] and the median total score on the FAST was 19 [0; 59], confirming AN or BN and impaired global

functioning. Regarding depression, the median total score of the BDI was 13 [0; 34]. For the neuropsychological tests, the median d2 ratio was 3.4 [0.19; 30.6] and the median IGT score was 2 [-58; 100]. The median Brixton score was 7 [1; 10] and 48.3% of the patients scored 1 on the ROCFT.

3.2 Univariate analyses of sociodemographic and clinical data

Compared with patients without HC, patients with HC had significantly more children, were living with a partner, and more frequently had a diagnosis of BN and thus higher BMI (Table 1). The differences in pathology duration, severity, crystalline intelligence and global functioning, including: EDE-Q total score; FAST total score and sub score; NART score, were not significant. Regarding psychiatric comorbidity, the BDI scores did not significantly differ (Table 1). Subsequent analyses were thus adjusted for living with a partner, having children, BMI and diagnosis, plus other characteristics associated at $p < 0.10$ (*i.e.* bipolar disorder).

3.3 Effects of HC on neuropsychological test scores

Compared with the group without HC, the d2 ratio was significantly lower in the HC group for the crude association (model 0, Table 2) in both continuous and categorical fashion (OR=0.54, 95% CI=[0.30; 0.96]). This association remained significant after adjustment for potential confounders (OR=0.50, 95% CI=[0.27; 0.92]) (model 1, Table 2).

The associations between the IGT 1-50 scores and HC use were not significant. However, the IGT 51-100 scores were significantly better for women with HC in the crude analysis and when adjusted for potential confounders (OR=1.97, 95% CI=[1.00; 3.85]) (model 1, Table 2). The comprehension of the IGT was significantly better in the women with HC, whatever the model (Table 2). When the IGT 51-100 scores were adjusted by the d2 ratio,

there was no significant association between these tests (Table 3). Yet, when the IGT 51-100 scores were adjusted by the d2 ratio, the association was significant.

Last, there were no significant differences between groups concerning the Brixton scores or style of coping on the ROCFT according to HC use.

3.4 Effect of the type of contraception

Among women with HC, 58 (64.5%) were taking OP (oestroprogestative) and 21 (23.3%) were taking P (progestin) alone, all type of contraception included (pill, transdermal and intrauterine device). Eleven patients (12.2%) were taking pills but were not able to tell which one. There were no significant differences on neuropsychological test scores between OP and P groups (results are not shown here).

3.5 Interaction between diagnosis and results to neuropsychological tests

We also tested if there was an interaction between diagnosis and results to d2 test and to IGT according to HC use by a Wald test. Those interactions were non-significant ($p\text{-value} = 0.55$; $p\text{-value} = 0.30$ respectively). Moreover, we analyzed effect of HC use on neuropsychological test on AN and BN group separately. In AN group HC users had better score to d2 test, IGT and to IGT comprehension, even if it was not significant (table 1, supplementary material). In BN group, patients who were taking HC had significant better score to d2 test, IGT and IGT comprehension in an univariate analyze (table 2, supplementary material).

4. DISCUSSION

This observational study is the first to our knowledge to assess neuropsychological performance according to HC use in a large population of women with AN and BN. Our study sample showed deficiencies in attention, concentration and decision-making compared with a healthy population according to clinical norms found in previous study (Brickenkamp, 2007; Guillaume et al., 2015), yet did not differ significantly from the general population for set-shifting and central coherence (Seron & Linden, 2014; Shin et al., 2006). We found that the women with HC had significantly better scores on the attention and concentration task (d2). These women also have had better decision-making abilities, as suggested by both the better performance and the better comprehension of the task. There were no significant effects of the d2 performance on the IGT results, indicating that better attention did not play a role in better decision-making. Yet, the IGT scores had a significant effect on the d2 scores, suggesting that better decision-making positively influenced attention and concentration. There were no significant differences between groups on the central coherence task (ROCFT) and the set-shifting task (Brixton). In fact, our study sample had normal scores on these tasks, contrary to other findings of impaired central coherence and set-shifting in women with AN and BN showing a ceiling effect (Lang et al., 2016; Tchanturia et al., 2011). However, our results demonstrated that women using HC have better attention, concentration and decision-making than women without HC.

This study adds to the growing evidence that sex hormones have beneficial effects on cognitive function (Au et al., 2016) and that low levels of sex hormones may be linked to cognitive dysfunctions in women with AN and BN (Chui et al., 2008). These results are all the more interesting since prescribing HC for women with AN and BN is a controversial issue. The apparently central role of estrogen deficiency in bone demineralization has oriented

clinicians toward HC, notably because EDs occur within the first two decades of life, a period of rapid skeletal growth and aBMD acquisition that is estrogen-dependent (Bonjour et al., 1991; Hergenroeder, 1995; Maïmoun et al., 2013). Yet no clear evidence of HC efficacy in protecting bone mass has ever been shown in this population. This strategy thus remains controversial and the recent British national guidelines, for example, suggest hormone replacement therapy with 17- β -estradiol (with cyclic progesterone) rather than HC and only for young AN women (13-17 years) with long-term low body weight and low aBMD. This restriction is partially explained by the need for an improved benefit-risk ratio. Indeed, HC is known to increase the risk of thromboembolism (Kulkarni et al., 2015) and may provide a false sense of reassurance that patients with AN and BN are protected from the nutritional consequences of the disease, which can reduce efforts at weight rehabilitation.

If the positive effects of HC reported in our study are replicated, these could be taken into account in the benefit/risk ratio with regard to the prescription of HC for women with AN and BN. Moreover, psychotherapy at the beginning of treatment for AN and BN has limited effectiveness, and this could be due to cognitive impairment (Paulukat et al., 2016).

This study presents several strengths. The sample was consecutively recruited and was large enough to allow us to control the impact of confounding covariables. We also used a large set of validated tools. There are also some limitations. In particular, the inherent biases of the case-control study design and the different treatments and doses received by the patients limit the conclusions that can be drawn. These results should be seen as first step to stimulate randomized controlled studies. Yet, we cannot rule out that women using HC are more inclined to have a better social life, doing more activities, seeing more persons etc. and in that way to have better cognitive functions. That's why we analyzed sub score of the FAST according to HC use which are exploring different dimensions of global functioning

(relationship, hobbies...) and there were no significant differences suggesting a global functioning similar between each group. Finally, we adjusted our analyzes on being in relationship and have children even if it doesn't solve question about reproductive health, it reduces possible interactions with our results. Also, given the relevance of a transdiagnostic approach to eating disorders, we voluntarily chose to analyze the two major subtypes together although we adjusted our results according to diagnosis. Moreover we analyzed interaction between diagnosis and results according to HC use and found no interaction. We also analyzed each group separately (AN and BN each other) and found the same tendency even if it was not significant suggesting a lack of power. It should also be noted that in this study we focused on the neuropsychological dimensions related to AN and BN and not to a specific diagnostic category. As suggested by the Research Domain Criteria (RDoC) project, it is important to move beyond categorical, symptom-based approaches to conceptualizing mental illness and focus on dimensions of behavior that may cut across current disease categories and explain within-group variability among individuals with the same descriptive diagnosis. Another limitation is that we did not know the estrogen levels or menstrual cycle phases of our patients. Yet, these data might have been helpful as sex hormone levels vary across the menstrual cycle and therefore cognitive task performance varies, as well (Maki et al., 2002; Pompili et al., 2016; Rosenberg & Park, 2002). We compared OP and P and found no significant differences, but given the small sample of women with P, the statistical power may have been too low. Last, given the large panel of HC use, it was not possible to evaluate the effect regarding the type of contraception (intrauterine device, transdermal, pill with ethinylestradiol, pill with estradiol, etc.).

To conclude, our results highlight the potential interest of HC to improve attention and decision-making in women with AN and BN, which might improve their prognosis. Those results encourage the setting up of randomized controlled trials on effects of HC use within patients with AN or BN like the study conducted by Paslakis et al (Paslakis et al., 2018).

REFERENCES

- Almey, A., Milner, T. A., & Brake, W. G. (2015). Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females. *Hormones and Behavior*, 74, 125-138. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.010>
- Ancelin, M. L., & Ritchie, K. (2005). Lifelong endocrine fluctuations and related cognitive disorders. *Current Pharmaceutical Design*, 11(32), 4229-4252.
- Au, A., Feher, A., McPhee, L., Jessa, A., Oh, S., & Einstein, G. (2016). Estrogens, inflammation and cognition. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 40, 87-100. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.01.002>
- Baskaran, C., Cunningham, B., Plessow, F., Singhal, V., Woolley, R., Ackerman, K. E., ... Misra, M. (2017). Estrogen Replacement Improves Verbal Memory and Executive Control in Oligomenorrheic/Amenorrheic Athletes in a Randomized Controlled Trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(5), e490-e497. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10544>
- Bates, M. E., & Lemay, E. P. (2004). The d2 Test of Attention: Construct validity and extensions in scoring techniques. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(03). <https://doi.org/10.1017/S135561770410307X>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8(1), 77-100. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Bollen, J., Trick, L., Llewellyn, D., & Dickens, C. (2017). The effects of acute inflammation on cognitive functioning and emotional processing in humans: A systematic review of experimental studies. *Journal of Psychosomatic Research*, 94, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.01.002>
- Bonjour, J. P., Theintz, G., Buchs, B., Slosman, D., & Rizzoli, R. (1991). Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73(3), 555-563. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-3-555>
- Brickenkamp, R. (1998). *D2: test d'attention concentrée*. Éditions du Centre de psychologie appliquée.
- Brickenkamp, R. (2007). *Manuel D2 Test d'Attention Concentrée* (Hogrefe).
- Buelow, M. T., & Suhr, J. A. (2009). Construct Validity of the Iowa Gambling Task. *Neuropsychology Review*, 19(1), 102-114. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9083-4>
- Chui, H. T., Christensen, B. K., Zipursky, R. B., Richards, B. A., Hanratty, M. K., Kabani, N. J., ... Katzman, D. K. (2008). Cognitive Function and Brain Structure in Females With a History of Adolescent-Onset Anorexia Nervosa. *Pediatrics*, 122(2), e426-e437. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0170>
- Crawford, J. R., Deary, I. J., Starr, J., & Whalley, L. J. (2001). The NART as an index of prior intellectual functioning: a retrospective validity study covering a 66-year interval. *Psychological Medicine*, 31(03). <https://doi.org/10.1017/S0033291701003634>
- Egan, K. R., & Gleason, C. E. (2012). Longer duration of hormonal contraceptive use predicts better cognitive outcomes later in life. *Journal of Women's Health* (2002), 21(12), 1259-1266. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3522>
- Eichen, D. M., Matheson, B. E., Appleton-Knapp, S. L., & Boutelle, K. N. (2017). Neurocognitive Treatments for Eating Disorders and Obesity. *Current Psychiatry Reports*, 19(9), 62. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0813-7>

- Girard, R., Météreau, E., Thomas, J., Pugeat, M., Qu, C., & Dreher, J.-C. (2017). Hormone therapy at early post-menopause increases cognitive control-related prefrontal activity. *Scientific Reports*, 7, 44917. <https://doi.org/10.1038/srep44917>
- Guillaume, S., Gorwood, P., Jollant, F., Van den Eynde, F., Courtet, P., & Richard-Devantoy, S. (2015). Impaired decision-making in symptomatic anorexia and bulimia nervosa patients: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 45(16), 3377-3391. <https://doi.org/10.1017/S003329171500152X>
- Guillaume, S., Jollant, F., Jaussent, I., Lawrence, N., Malafosse, A., & Courtet, P. (2009). Somatic markers and explicit knowledge are both involved in decision-making. *Neuropsychologia*, 47(10), 2120-2124. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.003>
- Hergenroeder, A. C. (1995). Bone mineralization, hypothalamic amenorrhea, and sex steroid therapy in female adolescents and young adults. *The Journal of Pediatrics*, 126(5 Pt 1), 683-689.
- Kulkarni, J., Gavrilidis, E., Wang, W., Worsley, R., Fitzgerald, P. B., Gurvich, C., ... Burger, H. (2015). Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Molecular Psychiatry*, 20(6), 695-702. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.33>
- Lang, K., Lopez, C., Stahl, D., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2014). Central coherence in eating disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 15(8), 586-598. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.909606>
- Lang, K., Roberts, M., Harrison, A., Lopez, C., Goddard, E., Khondoker, M., ... Tchanturia, K. (2016). Central Coherence in Eating Disorders: A Synthesis of Studies Using the Rey Osterrieth Complex Figure Test. *PloS One*, 11(11), e0165467. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165467>
- Luce, K. H., & Crowther, J. H. (1999). The reliability of the eating disorder examination? Self-report questionnaire version (EDE-Q). *International Journal of Eating Disorders*, 25(3), 349-351. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(199904\)25:3<349::AID-EAT15>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199904)25:3<349::AID-EAT15>3.0.CO;2-M)
- Maïmoun, L., Coste, O., Mura, T., Philibert, P., Galtier, F., Mariano-Goulart, D., ... Sultan, C. (2013). Specific bone mass acquisition in elite female athletes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(7), 2844-2853. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1070>
- Maki, P. M., Rich, J. B., & Rosenbaum, R. S. (2002). Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women. *Neuropsychologia*, 40(5), 518-529.
- Misra, M., & Klibanski, A. (2014). Endocrine consequences of anorexia nervosa. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 2(7), 581-592. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70180-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70180-3)
- Mond, J. M., Hay, P. J., Rodgers, B., Owen, C., & Beumont, P. J. V. (2004). Validity of the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) in screening for eating disorders in community samples. *Behaviour Research and Therapy*, 42(5), 551-567. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(03\)00161-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(03)00161-X)
- Nagl, M., Jacobi, C., Paul, M., Beesdo-Baum, K., Höfler, M., Lieb, R., & Wittchen, H.-U. (2016). Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia nervosa among adolescents and young adults. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(8), 903-918. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0808-z>

- Odhuba, R. A., Broek, M. D., & Johns, L. C. (2005). Ecological validity of measures of executive functioning. *British Journal of Clinical Psychology*, 44(2), 269-278. <https://doi.org/10.1348/014466505X29431>
- Paulukat, L., Frintrop, L., Liesbrock, J., Heussen, N., Johann, S., Exner, C., ... Seitz, J. (2016). Memory impairment is associated with the loss of regular oestrous cycle and plasma oestradiol levels in an activity-based anorexia animal model. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 17(4), 274-284. <https://doi.org/10.3109/15622975.2016.1173725>
- Pompili, A., Arnone, B., D'Amico, M., Federico, P., & Gasbarri, A. (2016). Evidence of estrogen modulation on memory processes for emotional content in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*, 65, 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.12.013>
- Pompili, A., Arnone, B., & Gasbarri, A. (2012). Estrogens and memory in physiological and neuropathological conditions. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1379-1396. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.01.007>
- Ramoz, N., Versini, A., & Gorwood, P. (2013). Anorexia nervosa and estrogen receptors. *Vitamins and Hormones*, 92, 141-163. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410473-0.00006-4>
- Resch, M., Szendei, G., & Haász, P. (2002). [Gynecologic and endocrinologic sequelae of bulimia--hormonal changes]. *Orvosi Hetilap*, 143(40), 2279-2283.
- Roberts, M. E., Tchanturia, K., Stahl, D., Southgate, L., & Treasure, J. (2007). A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychological Medicine*, 37(8), 1075-1084. <https://doi.org/10.1017/S0033291707009877>
- Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., ... Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- Rosenberg, L., & Park, S. (2002). Verbal and spatial functions across the menstrual cycle in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*, 27(7), 835-841.
- Schorr, M., & Miller, K. K. (2017). The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(3), 174-186. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.175>
- Seitz, J., Hueck, M., Dahmen, B., Schulte-Rüther, M., Legenbauer, T., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2016). Attention Network Dysfunction in Bulimia Nervosa - An fMRI Study. *PloS One*, 11(9), e0161329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161329>
- Seron, X., & Linden, M. V. der. (2014). *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte: Tome 1 - Evaluation*. De Boeck Supérieur.
- Shin, M.-S., Park, S.-Y., Park, S.-R., Seol, S.-H., & Kwon, J. S. (2006). Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nature Protocols*, 1(2), 892-899. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.115>
- Tchanturia, K., Harrison, A., Davies, H., Roberts, M., Oldershaw, A., Nakazato, M., ... Treasure, J. (2011). Cognitive flexibility and clinical severity in eating disorders. *PloS One*, 6(6), e20462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020462>
- version française du SCOFF, S.-F. (2011). Anorexie mentale: prise en charge. Recommandations de bonne pratique, juin 2010. *Nutrition clinique et métabolisme*, 25, 57-74.

- Weickert, T. W., Weinberg, D., Lenroot, R., Catts, S. V., Wells, R., Vercammen, A., ... Weickert, C. S. (2015). Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 20(6), 685-694. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.11>
- Weinbach, N., Sher, H., Lock, J. D., & Henik, A. (2017). Attention networks in adolescent anorexia nervosa. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1057-0>
- Wu, M., Brockmeyer, T., Hartmann, M., Skunde, M., Herzog, W., & Friederich, H.-C. (2014). Set-shifting ability across the spectrum of eating disorders and in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(16), 3365-3385. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000294>

Table 1: Association between hormonal contraception intake and sociodemographic and clinical data

	Hormonal contraception				
	No		Yes		
	N=140		N=90		
Variables	n	%	n	%	P-value
Age, years ⁽¹⁾	23.9 (15.1; 44.6)		23.5 (16.7; 42.3)		0.82
Study Level					
Low	32	25.4	18	21.4	0.51
High	94	74.6	66	78.6	
Children					
No	124	88.6	69	76.7	0.02*
Yes	16	11.4	21	23.3	
In couple					
No	117	84.8	62	68.9	0.005*
Yes	21	15.2	28	31.1	
Working					
No	24	17.1	9	10	0.14
Yes	116	82.9	81	90	
BMI, kg/m ² (¹)	17.3 (10.0; 27.1)		18.6 (12.4; 29.5)		<0.001*
Illness duration, years (¹)	3.6 (0.0; 28.5)		4.5 (0.0; 28.2)		0.93
Diagnostic					
AN	103	73.6	48	53.3	0.002*
BN	37	26.4	42	46.7	
Nart Score ⁽¹⁾	21.0 (6.0; 31.0)		22.0 (9.0; 29.0)		0.91
EDE – Total Score ⁽¹⁾	3.4 (0.0; 5.7)		3.8 (0.2; 6.0)		0.23
FAST – Autonomy(¹)	2.0 (0.0 ; 10.0)		3.0 (0.0 ; 11.0)		0.60
FAST – Professional activity(¹)	3.0 (0.0; 15.0)		2.0 (0.0; 15.0)		0.41
FAST – Cognitive(¹)	5.0 (0.0; 15.0)		4.0 (0.0; 15.0)		0.73
FAST – Finances(¹)	1.0 (0.0; 6.0)		1.0 (0.0; 6.0)		0.49
FAST – Relationship(¹)	7.0 (0.0; 18.0)		6.0 (0.0; 17.0)		0.16
FAST – Hobbies(¹)	2.0 (0.0 ; 6.0)		2.0 (0.0 ; 6.0)		0.29
FAST – Total Score (¹)	20.00 (2.00;59.00)		19.00 (0.00;56.00)		0.72
Score BDI					
<4	10	11.63	4	6.56	0.47

4-7	12	13.95	5	8.20	
8-15	33	38.37	27	44.26	
≥16	31	36.05	25	40.98	
Psychotropic drugs					
No	73	52.1	50	55.6	0.61
Yes	67	47.9	40	44.4	
Actual MDE					
No	36	26.9	30	34.5	0.23
Yes	98	73.1	57	65.5	
Bipolar disorder					
No	134	95.7	80	89.9	0.09
Yes	6	4.3	9	10.1	
Anxiety disorders					
No	61	45.19	49	55.68	0.13
Yes	74	54.81	39	44.32	

(1) continuous variables were expressed as median (minimum value; maximum value)

Table 2: Association between neuropsychological score tests and hormonal contraception intake

Variable	Hormonal Contraception				Model 0		Model 1	
	No N=140		Yes N=90		OR [95% CI]	P-value	OR [95% CI]	P-value
	n	%	n	%				
Ratio D2	3.59 (0.19;26.36)		2.60 (0.26;30.56)		0.93 [0.87;1.00]	0.05*	0.92 [0.85;0.99]	0.03*
Ratio D2								
≤2.22	36	27.91	36	41.86	1	0.03*	1	0.02*
>2.22	93	72.09	50	58.14	0.54 [0.30;0.96]		0.50 [0.27;0.92]	
IGT – Total Score	0.00 (-58.00;80.00)		10.00 (-56.00;100.00)		1.01 [1.00;1.02]	0.20	1.00 [0.99;1.02]	0.49
IGT – Total Score								
≤18	81	72.32	46	63.01	1	0.18	1	0.33
>18	31	27.68	27	36.99	1.53 [0.82;2.88]		1.41 [0.71;2.78]	
IGT – Score 1-50	0.00 (-30.00;40.00)		0.00 (-30.00;50.00)		1.00 [0.98;1.03]	0.90	1.00 [0.97;1.03]	0.92
IGT – Score 1-50								
≤4	75	67	52	71.20	1	0.54	1	0.48
>4	37	33	21	28.80	0.69 [0.43;1.55]		0.78 [0.39;1.56]	
IGT – Score 51-100	2.00 (-36.00;50.00)		6.00 (-34.00;50.00)		1.01 [1.00;1.03]	0.07	1.01 [0.99;1.03]	0.29
IGT – Score 51-100								
≤13	81	72.32	40	54.79	1	0.02*	1	0.05*
>13	31	27.68	33	45.21	2.16 [1.16;4.01]		1.97 [1.00;3.85]	
IGT comprehension								

Variable	Hormonal Contraception				Model 0		Model 1	
	No N=140		Yes N=90		OR [95% CI]	P-value	OR [95% CI]	P-value
	n	%	n	%				
None or partial	64	73.56	25	46.30	1	0.001*	1	0.009*
Full	23	26.44	29	53.70	3.23 [1.58;6.61]		2.80 [1.29;6.07]	
Brixton Score	7.00 (1.00;10.00)		7.00 (2.00;10.00)		1.13 [0.98;1.29]	0.09	1.15 [0.99;1.34]	0.06
Brixton Score								
≤ 8	106	80.90	64	73.60	1	0.20	1	0.28
>8	25	19.10	23	26.40	1.52 [0.79 ;2.91]		1.48 [0.72 ;3.03]	
ROCFT - Style of coping								
1	71	56.80	40	47.06	1	0.36	1	0.33
2	32	25.60	25	29.41	1.39 [0.72;2.66]		1.50 [0.76;2.98]	
≥3	22	17.60	20	23.53	1.61 [0.79;3.31]		1.64 [0.76;3.54]	

(1) continuous variables were expressed as median (minimum value; maximum value)

Model 0: Crude association

Model 1: Adjusted for diagnostic, BMI, bipolar disorder, in couple and children

Table 3: Association between Ratio D2 and IGT score 51-100

<i>Hormonal Contraception</i>						
<i>No</i>		<i>Yes</i>		<i>Model 2</i>		
<i>N=140</i>		<i>N=90</i>				
<i>Variable</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR [95% CI]</i>	<i>P-value</i>
IGT – Score 51-100						
≤ 13	81	72.32	40	54.79	1	0.09
>13	31	27.68	33	45.21	1.83 [0.91;3.66]	
Ratio D2						
≤2.22	36	27.91	36	41.86	1	0.02*
>2.22	93	72.09	50	58.14	0.44 [0.22;0.87]	

Model 2: Adjusted for diagnostic, BMI, bipolar disorder, in couple, children and Ratio D2

Supplementary material

Table 1: Association between neuropsychological score tests and hormonal contraception intake within AN patients

<i>Hormonal Contraception</i>						
<i>Variable</i>	<i>No</i> <i>N=103</i>		<i>Yes</i> <i>N=48</i>		<i>Model 0</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR [95% CI]</i>	<i>P-value</i>
Ratio D2	3.21 (0.19 ; 20.39)		2.41 (0.28 ; 30.56)		0.94 [0.86 ; 1.03]	0.19
Ratio D2						
≤2.22	27	29	19	42.2	0.56 [0.27 ; 1.18]	0.12
>2.22	66	71	26	57.8		
IGT – Score 51-100	2.0 (-36.0 ; 50.0)		2.0 (-34.0 ; 44.0)		1.01 [0.98 ; 1.03]	0.54
IGT – Score 51-100						
≤ 13	62	72.9	24	64.9	1.46 [0.64 ; 3.34]	0.37
>13	23	27.1	13	35.1		
IGT comprehension						
None or partial	51	77.3	16	57.1	2.55 [0.99 ; 6.56]	0.05
Full	15	22.7	12	42.9		

Model 0: Crude association

Table 2: Association between neuropsychological score tests and hormonal contraception intake within BN patients

Hormonal Contraception						
	No N=37		Yes N=42		Model 0	
Variable	n	%	n	%	OR [95% CI]	P-value
Ratio D2	4.43 (0.46 ; 26.36)		3.66 (0.26 ; 12.32)		0.89 [0.79 ; 1.01]	0.08
Ratio D2						
≤2.22	7	19.4	17	41.5	0.34 [0.12 ; 0.96]	0.04*
>2.22	29	80.6	24	58.5		
IGT – Score 51-100	2.0 (-24.0 ; 48.0)		15.0 (-34.0 ; 50.0)		1.01 [0.99 ; 1.04]	0.26
IGT – Score 51-100						
≤ 13	19	70.4	16	44.4	2.97 [1.03 ; 8.53]	0.04*
>13	8	29.6	20	55.6		
IGT comprehension						
None or partial	13	61.9	9	34.6	3.07 [0.93 ; 10.14]	0.07
Full	8	38.1	17	65.4		
Model 0: Crude association						

E) Conclusions et perspectives

Cette étude met en évidence un potentiel intérêt de la prise de contraception hormonale sur certaines fonctions cognitives des patientes TCA qui sont la prise de décision et l'attention/concentration. Plus d'études sont nécessaires, notamment des essais randomisés contrôlés, afin de mieux évaluer l'effet des hormones sexuelles sur l'amélioration potentielle des fonctions cognitives des patientes TCA et ainsi améliorer leur prise en charge.

Comme nous l'avons vu au cours de ce chapitre, un faible taux d'hormones sexuelles peut engendrer une augmentation des cytokines pro-inflammatoires. Qui plus est, l'inflammation de bas grade est une caractéristique retrouvée dans de nombreuses pathologies psychiatriques (Schizophrénie, dépression etc...). En effet, de plus en plus d'études sont réalisées sur l'impact des cytokines pro-inflammatoires au niveau cérébral. Nous allons donc maintenant aborder l'intérêt potentiel des biomarqueurs inflammatoires dans l'Anorexia Nervosa.

CHAPITRE IV : BIOMARQUEURS INFLAMMATOIRES DANS L'ANOREXIA NERVOSA

A) Définitions

1) Rôle des cytokines

Les cytokines sont de petites protéines sécrétées en réponse à divers stimuli et dont le rôle principal est la modulation de l'inflammation (activation avec les cytokines pro-inflammatoires et inhibition avec les cytokines anti-inflammatoires). Il en existe plus d'une centaine, classées selon leurs structures : les chimiokines, les interleukines, le TNF α etc... Les principales cytokines pro-inflammatoires sont : le TNF α , l'interleukine 1 (IL-1) et l'interleukine 6 (IL-6).

Le TNF α est produit par les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes. Sa principale fonction lors de l'inflammation va être de stimuler l'expression de molécules d'adhérences et de chimiokines par les cellules endothéliales. L'IL-1, quant à elle, est principalement produite par les leucocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Elle a pour rôle de stimuler l'expression de molécules d'adhésion et d'induire une augmentation de la température corporelle par son action sur les centres de l'hypothalamus. Enfin, l'IL-6 est produite par les phagocytes (macrophages et cellules dendritiques) et les cellules endothéliales. Elle permet de stimuler la sécrétion des protéines de la phase aigüe de l'inflammation par les hépatocytes dont la C-reactive Protein (CRP).

Les cytokines sont donc produites par des cellules de la circulation sanguine mais aussi par des cellules du système nerveux central tels que les cellules de la microglie et les astrocytes (Dantzer, 2009). Qui plus est, la barrière hémato-encéphalique est perméable aux cytokines ce qui permet le passage des cytokines sanguines au niveau cérébral (Capuron and Miller, 2011; Lichtblau et al., 2013). Celles-ci ont par conséquent un impact sur différentes fonctions cérébrales telles que l'humeur, l'apprentissage, la mémoire, la plasticité neuronale etc... à travers divers mécanismes physiopathologiques (Kelley et al., 2003; Yirmiya, 1996).

En effet, il a été montré, par exemple, que les cytokines activent la recapture des monoamines, stimulent l'axe HPA et diminuent la production de sérotonine en faveur de la production de kynurénine par activation de l'indolamine-2,3-dioxygénase (IDO) (Lichtblau et al., 2013) ayant donc des conséquences sur l'état mental. De plus, les cytokines ont un impact sur la régulation de l'appétit et le poids (Fonseka et al., 2016). Il a été montré, par exemple, qu'il existait une corrélation entre les taux de certaines cytokines (dont l'IL-6) et le BMI (Himmerich et al., 2006; Schmidt et al., 2015) et que certaines cytokines ont un effet anorexigène (Romanatto et al., 2007).

Ces différents éléments ont permis le développement d'études sur les cytokines comme potentielles biomarqueurs dans les pathologies psychiatriques.

2) Cytokines et psychiatrie

Dans les années 80 deux éléments principaux ont contribué à l'intérêt de l'étude des cytokines en psychiatrie. Tout d'abord, des études ont démontré que les patients ayant des maladies infectieuses présentaient des symptômes dépressifs tels que repli sur soi, perte d'intérêt, extrême fatigue etc (Yirmiya, 1996). De plus, les patients atteints de maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux...) sont plus souvent atteints de dépression que la population générale. D'autres études ont montré, quant à elle, que la prise de cytokines exogènes provoquait l'apparition de symptômes dépressifs (McDonald et al., 1987; Niiranen et al., 1988). Ces éléments, entre autres, ont permis de montrer un lien possible entre inflammation et symptômes des maladies mentales.

Depuis, de nombreuses études ont été réalisées en psychiatrie sur l'inflammation. Effectivement, il est retrouvé une inflammation de bas grade dans la plupart des maladies mentales. C'est le cas dans les conduites suicidaires (Courtet et al., 2016), la dépression (Kiecolt-Glaser et al., 2015), les troubles anxieux généralisés (Baldwin et al., 2017) etc...

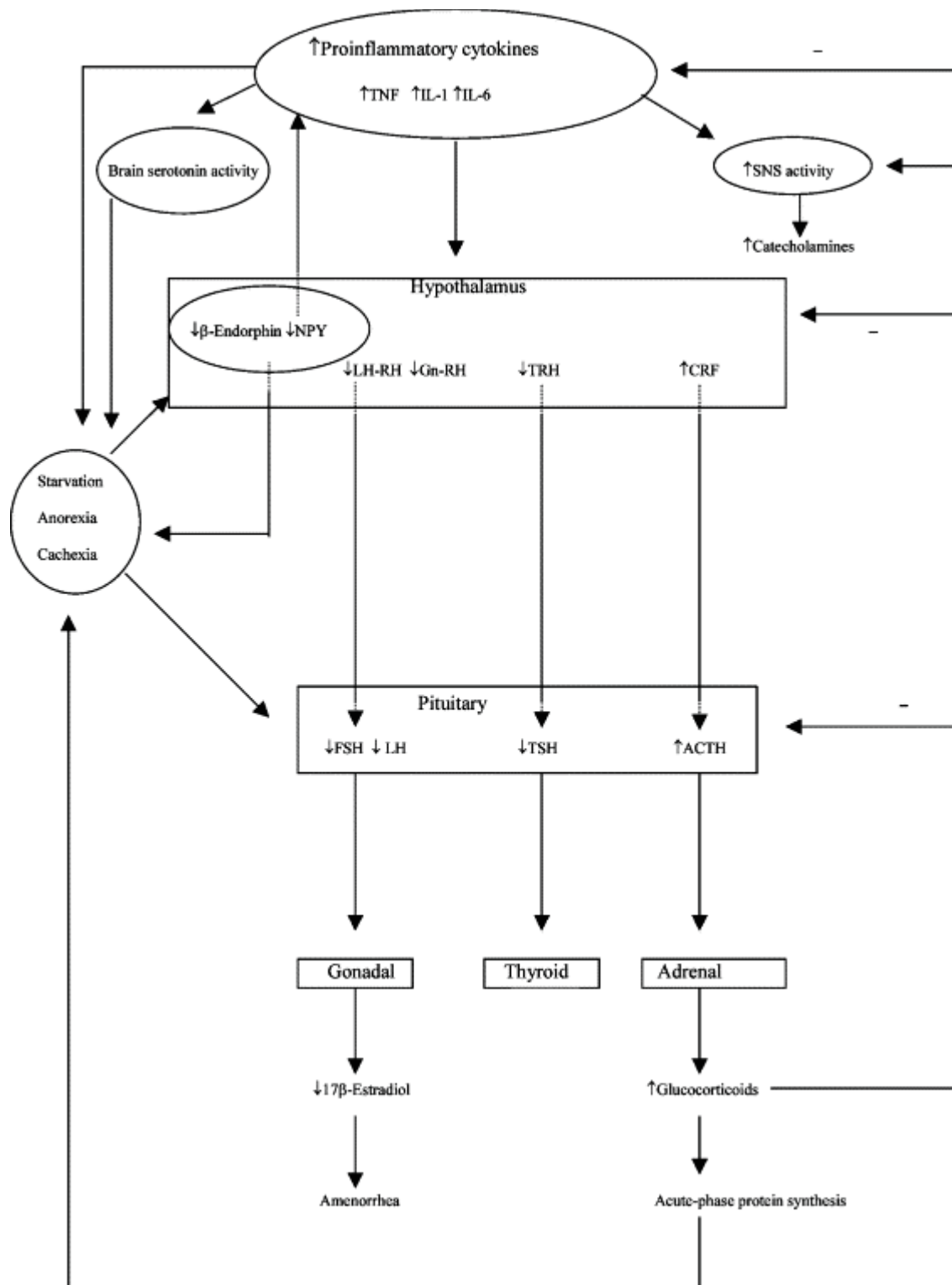
Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude n'a permis de savoir si cette inflammation de bas grade était causée par l'apparition de la pathologie ou si celle-ci était à l'origine de l'apparition de la maladie. Que cette inflammation de bas grade soit cause ou conséquence de la pathologie, il apparaît évident qu'elle entretient voire aggrave les symptômes des maladies psychiatriques. Il est donc nécessaire d'étudier les cytokines pro-inflammatoires et les mécanismes physiopathologiques sous-jacents afin de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques.

B) Lien entre inflammation et Anorexia Nervosa

1) Inflammation et Anorexia Nervosa

Compte tenu des effets des cytokines pro-inflammatoires sur les différentes fonctions cérébrales et sur l'appétit, il apparaît pertinent d'observer le profil inflammatoire des patients atteints d'AN. Qui plus est, un récent GWAS a mis en évidence une association significative entre l'AN et un locus chromosomique proche de gènes codant pour des fonctions du système immunitaire (Duncan et al., 2017). Une revue de la littérature de 2003 a réalisé un schéma pouvant expliquer comment l'élévation des cytokines pro-inflammatoires pouvait entretenir les symptômes de l'AN (cf. ci-dessous). L'augmentation de celles-ci provoquerait une cascade de réaction entretenant l'anorexie telles que : diminution des taux de sérotonine, diminution des taux d'endorphines, diminution des taux d'hormones sexuelles et augmentation des glucocorticoïdes (Corcos et al., 2003).

Figure 10 : Modèles d'entretien de l'AN par les cytokines pro-inflammatoires d'après (Corcos et al., 2003) :



Cependant, il existe actuellement peu d'études sur l'inflammation dans l'AN comparé aux autres pathologies psychiatriques. De plus, certains résultats sont contradictoires. Ceci peut s'expliquer notamment par les faibles échantillons de patients dans les différentes études.

Nonobstant, une des premières études faites sur ce sujet a montré un taux significativement plus élevé d'IL-6 et de TGF β chez les patients AN avec un retour à la normale lors de la reprise de poids mais aucune différence des taux de TNF α entre les patients et les témoins sains (Pomeroy et al., 1994). A l'inverse une étude a montré une augmentation des taux de TNF α chez les patients AN par rapport aux contrôles (Nakai et al., 1999). Une autre étude, portant sur les taux d'ARNm d'IL-6 et le TNF α a montré une augmentation de ceux-ci chez les patients AN par rapport aux témoins sains avec un retour à la normale de l'IL-6 mais pas du TNF α lors de la reprise de poids (Kahl et al., 2004). D'autres études, quant à elles, ne retrouvent pas de différences des taux de cytokines entre les patients AN et les témoins sains voir même un taux plus bas voir indétectable de ces cytokines chez les patients AN par rapport aux contrôles (Omodei et al., 2015; Vaisman et al., 2004). Etrangement, malgré une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires, les quelques études qui observent les taux de CRP (hormone de l'inflammation dont la synthèse est induite par l'IL-6) trouvent un taux de celle-ci plus bas chez les patients AN par rapport aux témoins (Solmi et al., 2015). Enfin deux récentes méta-analyses ont conclu que les patients AN présentaient une augmentation d'IL-6, d'IL-1 et de TNF α avec un retour à la normale des taux d'IL-6 mais pas de TNF α ni d'IL-1 après gain de poids (Dalton et al., 2018; Solmi et al., 2015). Cependant, ces études ne déterminent pas si cette augmentation des cytokines pro-inflammatoires est provoquée par la pathologie en elle-même ou liée à la dénutrition provoquée par la maladie et comme dit précédemment les résultats selon les études restent assez contradictoires. En d'autres termes il n'est pas possible de savoir actuellement si les cytokines pro-inflammatoires sont des biomarqueurs traits ou états de la pathologie.

2) Les cytokines : Biomarqueurs traits ou états de l'Anorexia Nervosa ?

Comme nous venons de le voir, il n'est pas possible au travers des études existantes de savoir si l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires est liée à la dénutrition ou à la pathologie. Nous avons donc commencé l'étude ci-dessous afin d'essayer de répondre à cette question. Suite à des problèmes organisationnels indépendants de notre volonté cette étude est toujours en cours, nous présenterons donc ici les résultats préliminaires.

Il s'agit d'une étude longitudinale sur une cohorte de patientes souffrant de TCA et revues un an après la visite d'inclusion. Les participantes ont été recrutées consécutivement dans une unité de traitement ambulatoire du centre hospitalier universitaire de Montpellier, en France, entre 2012 et 2015. Cette étude complémentaire à un projet plus vaste a été approuvée par le comité d'éthique local (CPP Sud Méditerranée IV) et le consentement éclairé signé a été obtenu de tous les participants (et des parents pour les participants mineurs). Les recherches ont été menées conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki. Dans cette cohorte de 327 patients souffrant de TCA, 72 patientes souffrant d'AN ont été sélectionnées pour cette étude. La procédure de sélection s'est effectuée comme suit :

- 36 patientes ont été sélectionnées sur le fait d'avoir retrouvé un poids «normal» à T2 (définie comme un indice de masse corporelle (IMC) $> 17,5 \text{ kg/m}^2$ stable depuis au moins 3 mois). Ces patientes constituent le groupe restauration du poids. Dans ce groupe de patientes 13 peuvent être considérées comme en rémission (IMC $> 17,5 \text{ kg/m}^2$ stable depuis au moins 6 mois, absence de TCA à la fois à l'EDE-Q et selon l'entretien standardisé de l'investigateur psychiatre) et 23 présentent un TCA évolutif en dépit du poids normal (qui peut être soit une anorexie, soit un switch vers un autre type de trouble des conduites alimentaires).

- 36 ont été sélectionnées sur le fait d'avoir toujours une anorexie avec un poids «faible» à T2 (définie comme un IMC < 17,5 kg/m²). Ces patientes constituent le groupe patientes dénutries.

Les critères d'exclusions étaient : homme ; présentant une pathologie inflammatoire chronique ; CRP > 10mg/L ; prenant un traitement anti-inflammatoire ; ayant un TCA autre qu'une AN ; présentant une condition physique excluant la participation à l'étude et le refus de participer à l'étude.

Une équipe multidisciplinaire de psychiatres, de psychologues et de nutritionnistes a évalué les patients. Les diagnostics ont été établis par consensus en utilisant la procédure la mieux estimée grâce aux dossiers médicaux et des informations provenant de parents, aux évaluations cliniques non standardisées des praticiens et à des mesures standardisées avec l'entretien mini-neuropsychiatrique international (MINI).

En outre, les patientes ont rempli des questionnaires auto-administrés évaluant les principales caractéristiques de leur trouble. Les caractéristiques liées à la gravité de la maladie ont été évaluées à l'aide des quatre sous-échelles du questionnaire d'examen des troubles de l'alimentation (EDE-Q) et du test court d'évaluation fonctionnelle (FAST).

Les cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et TNF α ont été dosées dans le plasma des patientes (obtenu à partir d'un prélèvement sanguin lors de la visite à l'inclusion puis lors de la visite à 1 an) par une technique ELISA. Il est important de noter qu'en dehors de toute inflammation ces cytokines sont normalement indétectables (< 2pg/ml).

La population étudiée est décrite avec les moyennes et écart-types pour les variables quantitatives et les pourcentages pour les variables qualitatives. Un modèle de régression logistique univarié a été utilisé pour étudier les associations entre les données sociodémographiques et cliniques et l'outcome. Les variables sociodémographiques et

cliniques associées au résultat ($p < 0,10$) ont été incluses dans les modèles de régression logistique multivariée pour estimer les OR ajustés et leurs intervalles de confiance (IC) à 95% pour les variables d'exposition. Les taux d'IL-1 et d'IL-6 ont été catégorisés en détectable vs indétectable (le seuil de détectabilité étant fixé à 2pg/ml). Pour les analyses sur échantillons appariés (variations des taux de cytokines chez une même patiente entre les deux visites), nous avons utilisés des t-tests sur séries appariées pour les variables continues et un test de McNemar pour les variables catégorielles. Le niveau de significativité a été fixé à $p < 0,05$. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique SPSS (version 23.0.0.2; IBM SPSS Statistics pour Windows. Armonk, NY: IBM Corp).

Au final, nous avons recruté 72 patientes pour cette étude. A l'heure actuelle, le dosage des cytokines pro-inflammatoire a été réalisé sur 59 patientes. Nous avons, ici, deux objectifs principaux : 1) évaluer si la reprise de poids ou l'évolution positive de la pathologie est associé à une évolution des taux de cytokines pro-inflammatoires 2) évaluer si le taux de cytokines pro-inflammatoires à l'inclusion pourrait être un marqueur d'une future rémission et/ou reprise de poids. Pour répondre à ces objectifs, nous envisageons plusieurs plans d'analyses :

- a) Une première analyse comparant les taux de cytokines intra-groupe entre la visite à l'inclusion et la visite à un an.
- b) Une seconde analyse comparant les taux de cytokines chez les patientes AN qui sont toujours anorexiques et ont un IMC $< 17,5 \text{ kg/m}^2$ à la visite à 1 an vs les patientes AN qui ont un IMC $> 17,5 \text{ kg/m}^2$ et/ou sont en rémission clinique à la visite à 1 an. Cette comparaison sera réalisée sur les taux de cytokines à l'inclusion puis à la visite à un an.
- c) Une troisième analyse comparant les taux de cytokines en fonction du pourcentage de reprise de poids.

- d) Enfin, une quatrième analyse comparant les taux de cytokines en fonction de l'évolution de la sévérité du trouble.

Une partie des dosages ayant déjà été réalisés, nous avons pu commencer à faire quelques analyses préliminaires notamment : 1) comparer les taux de cytokines intra-groupe entre la visite à l'inclusion et la visite à un an ; 2) comparer les taux de cytokines chez les patientes AN qui sont toujours anorexiques et ont un IMC $< 17,5 \text{ kg/m}^2$ à la visite à 1 an vs les patientes AN qui ont un IMC $> 17,5 \text{ kg/m}^2$ et/ou sont en rémission clinique à la visite à 1 an.

Au total nous avons 59 patientes anorexiques dont 30 (50,85%) patientes qui ont repris un poids normal et/ou sont en rémission lors de la visite à 1 an et 29 (49,15%) patientes qui n'ont pas repris de poids lors de la visite à 1 an.

Lors de la visite d'inclusion la moyenne d'âge était de 22,66 ans (SD=6,84) et l'IMC moyen était de $16,18 \text{ kg/m}^2$ (SD=1,62). Concernant la sévérité de la pathologie, la moyenne du score totale de l'EDE-Q était de 2,90 (SD=1,67) et celle de la FAST était de 23,84 (SD=14,60). Enfin, concernant les taux de cytokines pro-inflammatoires, la moyenne de la concentration en TNF α était de 7,57 pg/ml (SD=1,67) ; il y avait 21 (35,6%) patientes qui avaient un taux détectable d'IL-6 et 25 (42,4%) patientes qui avaient un taux détectables d'IL-1.

Lors de la visite à un an la moyenne d'âge était de 25,49 ans (SD=8,87) et l'IMC moyen était de $17,45 \text{ kg/m}^2$ (SD=2,38). Concernant la sévérité de la pathologie, la moyenne du score totale de l'EDE-Q était de 2,84 (SD=1,70) et celle de la FAST était de 20,92 (SD=13,48). Enfin, concernant les taux de cytokines pro-inflammatoires, la moyenne de la concentration en TNF α était de 6,92 pg/ml (SD=2,18) ; il y avait 18 (30,5%) patientes qui avaient un taux détectable d'IL-6 et 11 (18,6%) patientes qui avaient un taux détectables d'IL-1.

Concernant les analyses préliminaires des variations de cytokines intra-groupes entre la visite d'inclusion et la visite à un an, les résultats sont ci-dessous.

Tableau 1 : Variation des taux de TNF α entre l'inclusion et la visite à un an

	Taux de TNF α		
	A l'inclusion	A un an	P-value
	M (sd)	M (sd)	
Chez les patientes reprenant du poids et/ou en rémission	7,63 (2,09)	7,29 (2,59)	0,62
Chez les patientes ne reprenant pas de poids et/ou AN	7,50 (1,13)	6,66 (1,55)	0,01*

Tableau 2 : Variation des taux d'IL-1 et d'IL-6 chez les patientes reprenant du poids et/ou en rémission

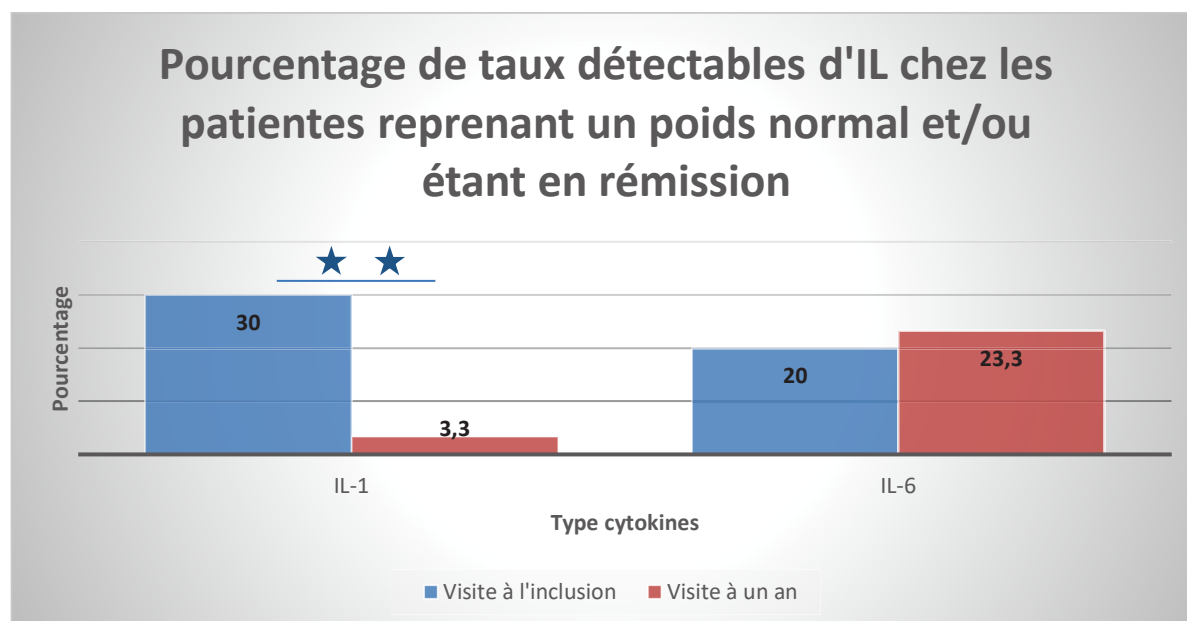
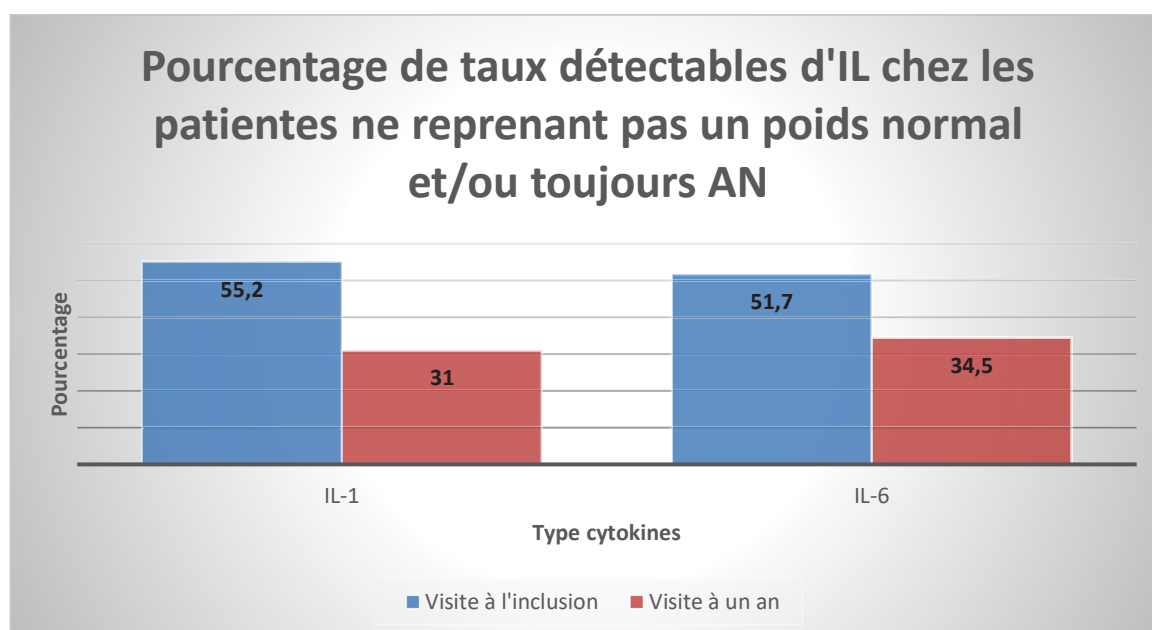


Tableau 3 : Variation des taux d'IL-1 et d'IL-6 chez les patientes ne reprenant pas du poids et/ou toujours AN



Ces résultats préliminaires montrent qu'il semblerait d'une part qu'il y ait des variations significatives des taux de TNF α chez les patientes ne reprenant pas de poids et/ou restant anorexiques entre la visite d'inclusion et la visite à un an avec une diminution des taux de TNF α (p -value = 0,01). En ce qui concerne l'autre groupe de patientes, il semblerait qu'il y ait une différence significative des taux d'IL-1 entre la visite à l'inclusion et la visite à un an (p -value = 0,008) avec une diminution des taux d'IL-1.

Ci-dessous les tableaux de résultats de l'analyse comparant les patientes AN qui sont toujours anorexiques et ont un IMC < 17,5 kg/m² à la visite à 1 an vs les patientes AN qui ont un IMC > 17,5 kg/m² et/ou sont en rémission clinique à la visite à 1 an.

Tableau 4 : Association entre la reprise de poids future et/ou la rémission et les caractéristiques cliniques à la visite d'inclusion

Rémission et/ou retour à un poids normal futur					
	Non		Oui		
	N=29		N=30		
Variables	Moyenne (sd)		Moyenne (sd)		P-value
Âge (années)	24,66 (7,01)		20,52 (6,08)		0,03*
Durée Pathologie (années)	9,67 (7,96)		4,73 (6,03)		0,12
IMC actuel (kg/m²)	16,11 (1,67)		16,26 (1,59)		0,73
IMC minimum (kg/m2)	14,30 (1,81)		15,14 (1,08)		0,06
IMC maximum (kg/m2)	19,47 (3,49)		20,40 (1,99)		0,25
Tabac					0,006*
Non	8	40	17	85	
Oui	12	60	3	15	
Contraception					0,74
Non	17	68	12	63,2	
Oui	8	32	7	36,8	
Masse grasse (%)	20,53 (8,81)		20,94 (4,86)		0,86
Ecart métabolique de base	-16,16 (13,51)		-16,83 (17,60)		0,90
Dépense énergétique repos	1109,61 (185,28)		1111,31 (215,71)		0,98
Fast (score total)	22,00 (11,60)		25,67 (17,59)		0,54
EDE (score total)	3,12 (1,43)		2,69 (1,90)		0,46
EDM actuel					0,50
Non	9	64.3	10	52,6	
Oui	5	35.7	9	47,4	

Tableau 5 : Association entre la reprise de poids future et/ou la rémission et les cytokines pro-inflammatoires à la visite d'inclusion

<i>Rémission et/ou retour à un poids normal futur</i>						
	<i>Non</i> <i>N=29</i>		<i>Oui</i> <i>N=30</i>		<i>Model 0</i>	
<i>Variable</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR [95% CI]</i>	<i>P-value</i>
TNFα	7,50 (1,13)		7,63 (2,08)		0,95 [0,69 ; 1,31]	0,77
IL-6						
Indétectable	14	48,3	24	80	4,29 [1,35 ; 13,58]	0,01*
Détectable	15	51,7	6	20		
IL-1						
Indétectable	13	44,8	21	70	2,87 [0,98 ; 8,37]	0,05
Détectable	16	55,2	9	30		

Tableau 6 : Association entre la reprise de poids et/ou la rémission et les caractéristiques cliniques à la visite à un an

<i>Rémission et/ou retour à un poids normal</i>			
	<i>Non</i>		<i>Oui</i>
	<i>N=29</i>		<i>N=30</i>
<i>Variables</i>	<i>Moyenne (sd)</i>		<i>P-value</i>
Âge (années)	26,76 (7,28)		0,28
Durée Pathologie (années)	8,60 (8,55)		0,21
IMC actuel (kg/m ²)	15,98 (1,75)		0,001*
IMC minimum (kg/m ²)	15,14 (1,47)		0,38
IMC maximum (kg/m ²)	17,67 (2,75)		0,02*
Masse grasse (%)	20,92 (7,23)		0,01*
Fast (score total)	21,94 (12,96)		0,66
EDE (score total)	2,82 (1,89)		0,94
EDM actuel			0,28
Non	11	55	15 71,4
Oui	9	45	6 28,6

Tableau 7 : Association entre la reprise de poids et/ou la rémission et les cytokines pro-inflammatoires à la visite à un an

<i>Rémission et/ou retour à un poids normal</i>						
	<i>Non</i>		<i>Oui</i>		<i>Model 0</i>	
	<i>N=29</i>		<i>N=30</i>			
<i>Variable</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR [95% CI]</i>	<i>P-value</i>
TNFα		6,54 (1,60)		7,29 (2,59)	0,84 [0,65 ; 1,09]	0,19
IL-6						
Indéetectable	18	62,1	23	76,7	0,49 [0,16 ; 1,54]	0,23
Déetectable	11	37,9	7	23,3		
IL-1						
Indéetectable	19	65,5	29	96,7		
Déetectable	10	34,5	1	3,3		

Au vu de ces résultats préliminaires, il semblerait que lors de la visite d'inclusion, les patientes qui resteront anorexiques ont une inflammation de bas grade avec des taux plus élevés d'IL-1 et d'IL-6 par rapport à celles qui reprendront du poids et/ou seront en rémission clinique ($p\text{-value} = 0,05$; OR = 2,87 95% IC = [0,98 ; 8,37]) et $p\text{-value} = 0,01$; OR = 4,29 95% IC = [1,35 ; 13,58] respectivement). Cependant, on pourrait se demander si ces patientes ne sont pas déjà dans un début de processus de reprise pondérale et ou d'amélioration des symptômes, expliquant ainsi cette différence. Certes, ceci n'est pas excluable, néanmoins étant donné qu'il n'existe pas de différences significatives au niveau des données calorimétriques ainsi qu'au niveau de la sévérité de la symptomatologie on pourrait supposer que ce n'est pas le cas. Il serait toutefois intéressant d'évaluer la différence de leur IMC trois mois avant leur inclusion. Qui plus est, au vue des IC il apparaît un évident manque de sujets, il est donc nécessaire d'attendre d'avoir les résultats de tous les dosages afin de conclure à cette différence significative. Concernant le $\text{TNF}\alpha$, on ne note pas de différences significatives entre les deux groupes.

Les résultats de la visite à 1 an semblent montrer qu'il n'existe plus de différence significative entre les deux groupes de patientes concernant les taux d'IL-6. Les analyses concernant l'IL-1 n'ont pas été réalisables au vu du très faible nombre de patientes ayant un taux détectable d'IL-1 dans le groupe de celles reprenant du poids et/ou étant en rémission clinique. Cependant, cela suggérerait qu'en reprenant du poids et/ou en étant en rémission, les taux d'IL-1 redeviennent normaux, c'est-à-dire indétectable.

Au final, ces résultats préliminaires laissent suggérer qu'il existerait une inflammation de bas grade chez les patientes anorexiques et que celle-ci serait plus ou moins marquée en fonction de la future reprise de poids et/ou rémission. Cependant, il ne s'agit là que de résultats préliminaires et il paraît plus prudent d'attendre la fin de cette étude afin d'émettre les conclusions. Qui plus est, il s'agit de patientes sélectionnées selon leur devenir et non pas

de patientes recrutées consécutivement, on ne peut donc exclure un biais de sélection. Néanmoins, les patientes ont certes été sélectionnées selon leur devenir mais parmi les patientes en rémission ou non celles-ci ont été sélectionnées au hasard.

C) Conclusions et perspectives

Pour l'instant, il n'est pas possible d'établir des conclusions certaines quand aux données inflammatoires dans l'AN. Cependant, à travers ce chapitre il apparaît qu'il y aurait une inflammation de bas grade chez ces patientes avec une augmentation du $\text{TNF}\alpha$, de l'IL-1 et de l'IL-6. De plus, cette inflammation évoluerait différemment en fonction de la reprise de poids et/ou de la rémission. Le but de rajouter des patientes à notre étude est certes de réussir à avoir plus de puissance nécessaire pour les tests statistiques mais aussi de séparer le groupe rémission et/ou reprise de poids en deux groupes : l'un rémission clinique pure et l'autre reprise de poids en dépit d'un TCA évolutif. Notre étude n'en est qu'à ses débuts mais une fois réalisée elle permettra d'émettre des hypothèses quant à l'inflammation dans l'AN, notamment sur sa nature trait ou état. En fonction des résultats et si ceux-ci sont répliqués, cela pourrait permettre l'émergence de potentiels biomarqueurs de cette pathologie.

Nous avons vu, ici, des pistes de potentiels biomarqueurs dans les TCA, mais qu'en est-il dans d'autres troubles ? Notamment les troubles des conduites suicidaires pour lesquels il n'existe pas de biomarqueurs validés et ayant un mécanisme physiopathologique complexe.

CHAPITRE V : LES TROUBLES DES CONDUITES SUICIDAIRES :
GENERALITES

Le terme suicide provient du latin « suicidare » qui signifie le meurtre de soi. Le suicide est donc l'acte effectué volontairement par une personne afin de mettre fin à sa vie. Les TS sont l'acte de porter atteinte à sa vie avec une issue non fatale mais avec une réelle intention d'avoir voulu mettre fin à ses jours. Enfin, il est important de considérer aussi les idéations suicidaires. Il s'agit de pensées concernant le désir et la méthode pour commettre un suicide, celles-ci étant d'intensité variables et n'impliquant pas systématiquement un passage à l'acte.

Les troubles des conduites suicidaires (TCS) représentent un véritable enjeu de santé publique. Il y a plus de 800 000 décès par suicide chaque année dans le monde et 20 à 30 fois plus de tentatives de suicides (TS) (Zalsman et al., 2016). Qui plus est, selon une étude récente, les coûts directs liés au suicide et aux TS s'élève, en France, à plus d'un milliards d'euros chaque année et les coûts indirects à plus de 9 milliards d'euros, ce qui représente en tout plus de 10 milliards d'euros chaque année (Vinet et al., 2014). De plus, les TS ont parfois des conséquences somatiques sévères pouvant entraîner des handicaps plus ou moins importants. Il est important de noter aussi que la qualité de vie des patients atteints de TCS est fortement impactée par leur trouble.

Il apparaît évident à travers ces éléments qu'il devient primordial de trouver des biomarqueurs spécifique des TCS afin de prévenir les suicides et TS. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de biomarqueurs des TCS identifiés avec certitudes. Ceci s'explique par le fait que la physiopathologie de ces troubles est très complexe et implique de nombreux facteurs (génétiques, environnementaux etc...). Enfin, les résultats des différentes études ne sont pas toujours répliqués voir même parfois contradictoires. Nonobstant, les recherches effectuées au cours de ces 30 dernières années ont permis d'avancer sur la compréhension de la physiopathologie de ces troubles et de mettre en avant des facteurs de risques cliniques ainsi que de potentiels facteurs de vulnérabilité.

A) Définitions

1) Les troubles des conduites suicidaires et le DSM-5

L'arrivée du DSM-5 a permis une grande avancée dans l'étude des TCS. En effet, avant celui-ci, les TCS n'étaient pas identifiés comme un trouble psychiatrique à part entière mais plutôt comme une conséquence de certaines pathologies psychiatriques (dépression, trouble bipolaire...). Maintenant les TCS, apparaissent dans la section III (Mesures et modèles émergents) et dans la partie « Affections proposées pour des études supplémentaires ». Cette apparition au sein de la dernière version du DSM implique une véritable reconnaissance d'une physiopathologie spécifique et propre des TCS.

Critères diagnostiques du Trouble Conduite Suicidaires selon le DSM-5 2013.

A. Au cours des 24 derniers mois, le sujet a fait une tentative de suicide.

N.B. : Une tentative de suicide est une séquence de comportements initiés par un individu qui, au moment de l'initiation, s'attend à ce que cet ensemble d'actions conduise à sa propre mort. (Le « moment de l'initiation » est l'instant où le comportement se manifeste par l'utilisation d'un moyen).

B. L'acte ne satisfait pas aux critères des lésions auto-infligées non suicidaires – c.-à-d. ne concerne pas les blessures auto-infligées à la surface du corps réalisées pour soulager des émotions/états cognitifs négatifs ou pour atteindre un état émotionnel positif.

C. Le diagnostic ne s'applique pas aux idéations suicidaires ni aux actes préparatoires.

D. L'acte n'a pas été initié au cours d'un état confusionnel ou d'un délirium.

E. L'acte n'a pas été entrepris uniquement dans un but politique ou religieux.

Spécifier si :

Actuel : Moins de 12 mois depuis la dernière tentative.

En rémission précoce : 12-24 mois depuis la dernière tentative.

Il est important de noter que les idéations suicidaires ne sont pas comprises dans les TCS.

2) Facteurs de risques cliniques

Comme dit précédemment, les recherches de ces dernières années ont permis de mettre en avant plusieurs facteurs de risques cliniques des TCS. Les principaux facteurs de risques identifiés sont liés à l'histoire du sujet, à sa personnalité, à son histoire médicale et à son environnement (Courtet, 2010):

- Histoire du sujet : Antécédent personnel de TS, antécédent familial de TS et de suicide, antécédent de maltraitance dans l'enfance
- Personnalité : Impulsivité, agressivité, colère, pessimisme
- Histoire médicale : Abus chronique de substances, tabagisme, antécédents de traumatismes crâniens ou d'affection neurologique
- Environnement : Manque chronique de soutien social

Cette liste de facteurs de risques permet aux cliniciens de détecter les sujets à haut risque de passage à l'acte. Ceci permet alors d'adapter leur prise en charge (plus intensive) et leur traitement (sels de lithium, antidépresseurs sérotoninergiques et clozapine) ; de veiller à éviter toute exposition aux stressors ; de prévenir l'entourage afin d'améliorer leur soutien social et, enfin, de réaliser des psychothérapies améliorant la communication et aidant à améliorer la capacité à résoudre des problèmes (Courtet, 2010). Cependant, cette liste de facteurs de risques cliniques ne suffit pas toujours à détecter les patients susceptibles de passer à l'acte.

3) Les limites d'un diagnostic clinique

Même si l'identification de facteurs de risques cliniques ainsi que l'entrée des TCS au sein du DSM-5 permettent une meilleure prise en charge des patients à risques il n'en reste pas moins parfois difficile pour les cliniciens d'identifier les patients les plus susceptibles de passer à l'acte. En effet, certains patients vont passer « à travers les mailles du filet » quant à d'autres ils développeront des idées suicidaires (IS) ou une aggravation de celles-ci (causé par des facteurs de vulnérabilité génétique) lors de l'initiation ou du changement de leur traitement antidépresseur pouvant les conduire jusqu'au passage à l'acte. Il apparaît dès lors, primordial de réussir à identifier des biomarqueurs, notamment génétiques, afin de mieux détecter les patients à risque. Néanmoins, cela reste difficile de par la complexité des mécanismes physiopathologiques des TCS et de l'interaction gène-environnement à l'origine de ces troubles.

B) Etiopathogénie des troubles des conduites suicidaires

1) Modèle « stress-vulnérabilité » : définition

Le modèle « stress-vulnérabilité » ou « stress-diathèse » a été proposé spécifiquement pour les TCS pour la première fois en 1999 par Mann et al (Mann et al., 1999). Ce modèle suppose que les personnes réalisant un acte suicidaire ont une vulnérabilité spécifique (génétique, abus de substance etc...) et que l'acte est déclenché soit par une pathologie psychiatrique soit par un événement de vie stressant. Il est possible de comprendre ce modèle comme une interaction gène-environnement, bien que non évoqué par Mann et al. Cependant il est important d'interpréter ce modèle sous une forme développementale des TCS, c'est à dire de considérer l'interaction gène-environnement selon le stade développemental des personnes et/ou l'action de cette interaction gène-environnement sur le développement cérébral (Courtet, 2010). Il s'agit donc d'un modèle dynamique.

Les vulnérabilités suicidaires sont de différents ordres. Il y a les vulnérabilités cliniques (cf. paragraphe précédent) ; les vulnérabilités biologiques (sous-tendues par les vulnérabilités génétiques) dont un dysfonctionnement du système sérotoninergique et une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe du stress) (Courtet, 2013) et enfin les vulnérabilités au niveau cognitif et émotionnel sous-tendues par un dysfonctionnement cortical orbitofrontal et dorsolatéral (Jollant et al., 2011). Enfin, les événements de vie stressant précipitant ou provoquant le passage à l'acte seront de différents ordres selon les individus et leur seuil de tolérance émotionnelle et/ou physique : conflits interpersonnels, décès, pathologie somatique, problèmes financiers etc...

De nombreuses études ont permis de mettre en avant des biomarqueurs potentiels des TCS. Ces biomarqueurs putatifs sont des biomarqueurs d'imagerie, génétiques, épigénétiques ou biologiques. Nous verrons ici plus particulièrement les biomarqueurs génétiques putatifs.

2) Biomarqueurs génétiques putatifs des TCS

A l'heure actuelle, les deux principaux systèmes explorés dans les TCS sont le système sérotoninergique d'une part et l'axe du stress d'autre part. En effet, l'axe HPA (Hypothalamo-hypophyso-surrénalien) est le principal système de réponse au stress. Les premières études réalisées sur cet axe ont montré qu'une résistance à la dexaméthasone était prédictive de TS chez les patients atteints de troubles de l'humeur, impliquant donc un dysfonctionnement de l'axe HPA (Sudol and Mann, 2017). De plus, d'autres études ont mis en évidence un taux de cortisol salivaire plus bas chez les patients ayant des antécédents de TS comparés à des témoins affectifs (Keilp et al., 2016). Ces éléments ont conduit à l'étude de différents polymorphismes de gènes de l'axe HPA en lien avec les TCS. Des associations significatives ont été retrouvées avec des polymorphismes des gènes de l'axe du stress dont *FKBP5* (codant pour une protéine chaperone interagissant avec le récepteur aux

glucocorticoïdes) et *NR3C1* (codant pour un type de récepteur glucocorticoïdes) (Brent et al., 2010; Roy et al., 2012; Yin et al., 2016a). Plus récemment, un autre gène interagissant avec l'axe HPA (via son interaction avec les récepteurs aux glucocorticoïdes) a été mis en évidence pour son implication dans les TCS, il s'agit du gène *SKA2*. En effet, un polymorphisme de ce gène serait fortement lié aux conduites suicidaires (CS) (N. Sadeh et al., 2016a). Nous reviendrons plus tard dans cette thèse sur ces gènes de l'axe du stress impliqués dans les CS.

Le second système principalement exploré est le système sérotoninergique. Effectivement, il fait partie des systèmes de réponse au stress. De plus, il a été montré que celui-ci était façonné par les expériences de stress chez l'enfant et module ainsi les réponses au stress à l'âge adulte (Mann, 2013). Enfin, il est maintenant reconnu que les taux de sérotonine sont significativement plus bas chez les personnes souffrant de dépression ou de TCS comparés aux témoins sains (Cremniter et al., 1994). Tout comme pour l'axe HPA, des études génétiques ont été réalisées sur le système sérotoninergique et son implication dans la physiopathologie des TCS. Des associations significatives ont été retrouvées entre des polymorphismes de gènes de ce système tels que les gènes *5-HTT*, *5-HT1A*, *5-HT2A*... (Sudol and Mann, 2017). Il est important de noter que d'autres systèmes ont été explorés tels que le système GABAergique, le système des catécholamines et le système glutamatergique qui sont aussi impliqués dans la réponse au stress. Là aussi des associations significatives ont été retrouvées entre certains polymorphismes de gènes de ces systèmes et les TCS (Currier and Mann, 2008).

Enfin, de nouvelles voies commencent à être explorées dont notamment la voie du système opioïdergique sur laquelle nous reviendrons plus tard dans cette thèse.

Il apparaît à travers ces divers éléments que les mécanismes physiopathologiques des TCS sont complexes et impliquent de nombreux circuits différents interagissant les uns avec

les autres et avec l'environnement. De nombreuses études sont encore nécessaires afin d'élucider ces mécanismes et de trouver de nouveaux biomarqueurs et donc de nouvelles cibles thérapeutiques. En effet, actuellement les seuls traitements efficaces existant pour les TCS sont les antidépresseurs. Néanmoins, une polémique internationale est née concernant l'émergence et/ou l'aggravation des IS pouvant conduire au passage à l'acte lors de l'initiation ou du changement d'un traitement antidépresseur.

**CHAPITRE VI : EMERGENCE ET AGGRAVATION DES IDEES SUICIDAIRES AU
COURS DE L'INITIATION D'UN TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR**

A) Polémique internationale

Aujourd'hui, la dépression reste une des principales causes de suicide et de tentatives de suicide (TS). Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression touche environ 300 millions de personnes à travers le monde et est la première cause d'incapacité ("OMS | La dépression," n.d.). Qui plus est, 40 à 80% des TS sont directement liées à un épisode dépressif (Greden, 2001) et les taux de suicides chez les patients déprimés sont de 5 à 20% (Courtet and Olié, 2014). Au vu de ces données, il est possible d'en déduire que si la dépression est traitée, le suicide pourra être évité. Néanmoins, depuis plusieurs années, il existe une controverse mondiale concernant le risque d'émergence ou d'aggravation des idées suicidaires (IS), augmentant le risque de passage à l'acte, au cours de la prise d'un traitement antidépresseurs. Cette controverse, a amené les autorités sanitaires de différents pays à émettre une alerte concernant la prescription d'antidépresseurs (i.e. la black-box warning de l'U.S Food and Drug Administration) notamment chez les patients de moins de 24 ans. Au vu du lien entre la dépression et le suicide, il paraît logique se demander si cette controverse est réellement légitime, d'autant plus que plusieurs études ont démontré une moins forte augmentation des IS sous antidépresseurs vs placebo, notamment un essai randomisé contrôlé fluoxétine vs placebo montrant significativement moins d'augmentation des IS chez les patients sous fluoxétine par rapport à ceux sous placebo (Garlow et al., 2013).

Dans le chapitre de livre ci-dessous nous nous sommes intéressés à cette question.

Antidepressants and Suicide Risk: Harmful or Useful?

Philippe Courtet

Department of Emergency Psychiatry and Post Acute Care,

CHU Montpellier, France

B Nobile

University of Montpellier, Montpellier, France

And

J Lopez-Castroman

University of Montpellier, Montpellier, France

Antidepressants and Suicide Risk: Harmful or Useful?

Abstract

The increased risk of suicidal behaviours during the first weeks of an antidepressant treatment remains a controversial issue while treating depression. This risk led regulatory bodies to prompt warnings, although untreated major depressive disorder still represents the main risk factor of suicidal behaviour. These warnings may not represent an adequate solution. Thus, we need to identify the subgroup of depressed patients that present an increased risk of suicidal behavior after the initiation of an antidepressant. Predictors of risk are mainly related to the depressive disorder on the one hand and to the suicidal behavior on the other: 1) severe depression, with early age at onset, and long duration, as well as a lack of response or a worsening of depressive or anxious symptoms after the initiation of the treatment; 2) the past history of suicide attempt, the past history of emergence or worsening of suicidal thoughts or behaviors with a previous antidepressant treatment, and comorbid misuse of substances, personality disorders or psychosocial adversity. Recent data suggest also that when instituting a SSRI, using higher doses than recommended may be harmful. Moreover, depressed patients presenting at baseline an active suicidal ideation or a history of suicide attempt seem to display a poorer short term response to antidepressants. Thus, depressed patients with the highest risk of suicidal ideation or attempts may be poor responders to available antidepressants. This highlights the urgent need to develop efficacious treatments for patients at risk. New perspectives are offered with treatment targeting biological systems involved in the pathophysiology of suicidal behaviour (inflammation, glutamatergic, opioids).

Antidepressants: target the right population for an effective suicide prevention

For some years now, there is a worldwide controversy concerning the potential risk of suicidal behavior when using antidepressant treatment. Depression is currently the most prevalent mental disorder. By 2030, it will overcome cardiovascular disease and become the most severe disease in terms of overall cost. Depression is also the leading cause of suicide and suicide attempts. Indeed, 40 to 80% of suicide attempts are directly linked to depressive episodes (Greden, 2001) and suicide rates range from 5 to 20% among depressed patients (Courtet & Olié, 2014).

Considering this data, we may wonder if the controversy about antidepressant use is legitimate. Given that depression is the most important cause of suicide, if depression is treated, suicide will be prevented. A study conducted by Cougnard et al.(2009), demonstrated that if all depressed patients received antidepressants more than one out of three suicide deaths would be prevented in comparison with no prescribing antidepressants. In other words, not treating depressed patients or the lack of treatment response among those patients, rather than the antidepressant treatment itself, seems to cause suicidal behavior. A recent study revealed that suicidal patients responded less well to antidepressants but this treatment did not worsen their suicidal behavior (Lopez-Castroman et al. 2016).

Many studies show the interest of using antidepressants for the prevention of suicidal behavior, and many randomized controlled trials demonstrate that antidepressants are significantly more effective than placebo in the treatment of depression. A review analyzing several randomized controlled trials of antidepressants versus placebo in adults under 65 years of age showed significant efficacy of antidepressants in the treatment of depression (Arroll et al. 2009). A recent study that focused specifically on the efficiency of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), the most commonly prescribed antidepressants, suggests that negative SSRI trials are partly due to the use of an insensitive measure of efficacy and shows

a consistent superiority of SSRIs over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression (Hieronymus et al. 2016). Other studies have shown a superior efficacy of antidepressants compared with cognitive therapy in the treatment of depression. For instance, the study conducted by DeRubeis et al. (2005) demonstrated a greater effectiveness of drug treatment.

Since antidepressants are effective in the treatment of depression, it seems quite logical to think that they also reduce suicidal behavior. In a reanalysis of randomized placebo controlled studies of two antidepressants, fluoxetine and venlafaxine, these medications decreased suicidal thoughts and behaviors among adult and geriatric patients. Although depression improved under treatment, there was no effect, neither positive nor negative, on suicidal thoughts and behavior among the young (Gibbons et al. 2012). Recently, a retrospective cohort study demonstrated that patients on antidepressants did not have significantly higher risk of attempting suicide compared to untreated patients and this result was independent of the antidepressant class (Valuck et al. 2016).

Ecological studies also support the benefit of antidepressants in suicide prevention. For instance, an inverse correlation between the sales of antidepressants and suicide rates has been reported. This was the case in the multinational ecological study conducted by Gusmao et al. (2013): suicide rates decreased significantly in European countries where antidepressants sales showed the highest rise. Indeed, an increase in SSRI sales of 1 pill per capita would reduce suicide by an estimated 5% (Ludwig, Marcotte, & Norberg, 2009).

Finally, post mortem studies have been conducted to measure the impact of antidepressants in suicide rates. A Swedish study by Isacson et al. (2009) also reviewed the results of autopsies and toxicological screening of 16,937 suicides and 33,426 death controls between 1995 and 2005. They concluded that antidepressants had reduced the risk of suicide by 43%.

Through these studies (clinical, epidemiological, ecological, forensic) the efficacy of antidepressants is proven. Untreated depression remains the largest risk factor for suicide. Depressive patients should not, because of non-objective and biased opinions, be deprived of the possibility of an antidepressant treatment that is often salutary.

US Food and Drug Administration's warnings

In truth, this controversy is not new. It began in 1990 when Dr. Martin Teicher, a psychiatrist at Harvard Medical School, published an article describing 6 patients who developed suicidal behavior under fluoxetine (Teicher et al. 1990). In 1991, an extensive clinical trial demonstrated that the use of fluoxetine was not associated with increased suicidality (Beasley, 1991). Following this article, regulatory bodies decided to carry on their policies about antidepressants (Laughren, 2006) but the controversy was launched.

More recently, in May 2003, the European and American regulatory authorities (EMA: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, and FDA: Food and Drugs Administration) had knowledge of cases where SSRIs, in particular paroxetine, caused an increase in suicidality among children and adolescents. These findings lead British authorities to ban paroxetine prescriptions for children under 18 years in June 2003 (Hättenschwiler, 2007). Shortly afterwards, the FDA issued two warnings recommending to avoid SSRI prescriptions, except fluoxetine, for adolescents and children. Then, in March 2004, following a study in which the average risk of suicidality-related events was 4% with antidepressants and 2% with placebo, the FDA requested a box warning (black box) in antidepressant labeling and a modification of the information to alert patients, families and caregivers about suicidality risks. Subsequently, several studies have examined the risk of increased suicidal behavior under antidepressant treatment. For instance, Hammad, Laughren and Racoon, 2006b, found that the use of antidepressant drugs in pediatric patients was

associated with a modest increase of suicidality. The same authors found in another study an emergence of suicidal behavior during treatment but statistical power was too small to conclude that it was more important with antidepressants than with placebo (Hammad, Laughren, & Racoosin, 2006a).

Finally, in May 2007, the FDA extended previous recommendations on the occurrence of suicidal thoughts during antidepressant treatment to young adults aged 18 to 24 years. At the same time they stated that scientific data did not demonstrate an increased risk of suicidal ideation in adults over 24 years and that suicide risk is decreased in persons aged 65 years or older (Commissioner, s. d., 2007). Since last warning, there were no further changes but the debate on this issue continues.

Consequences of FDA's warnings

Unexpected effects appeared soon after the warnings were issued. In fact, even before FDA's warnings the prescription of antidepressants decreased. Following the British warning in June 2003, a Canadian study showed a 54% decrease of paroxetine prescriptions in adolescents and children (Kurdyak, Juurlink, & Mamdani, 2007). Thus, when the FDA's warning was widely reported by the media, there were important consequences (Wallis, 2014): i) the prescription of antidepressants declined sharply (mainly SSRIs), ii) this trend was not compensated by an increase in the use of alternative therapies, iii) the diagnoses of depression also decreased substantially, and iv) the number of suicides and suicide attempts made by adolescents and young adults augmented in the year after the warning. To put some figures on these changes, a review study by Lu et al. (2014) showed that antidepressant prescription was decreased by 31% among adolescents, 24% among young adults and 14% among adults and they noted a significant increase in psychotropic drug poisoning in adolescents and young adults, but not in adults. It should be noted that the consequences of

the alerts were not limited to teens and young adults, but also affected prescription habits in adults.

In fact, many studies have been interested in the consequences of the warnings. Some describe a reduction of SSRIs use only (Nemeroff et al. 2007; Olfson, Marcus, & Druss, 2008). Others show that, as mentioned above, depression diagnoses declined and alternative therapies such as psychotherapy or the prescription of an antipsychotic or anxiolytic did not increase (Kurian et al. 2007; Libby et al. 2007; Valuck et al. 2007). Finally, other more disturbing studies, note an increase in suicide rates after the publication of the warnings (Gibbons et al. 2007; Katz et al. 2008). For instance, Gibbons et al. (2007); reported a 14% increase of suicide rates . Therefore, the consequences of the warnings were deleterious for patients and affected not only teens and young adults, but also adults. The unexpected consequences warrant a more comprehensive research. Also, there is a need for regulatory agencies to work with patients, providers, and payers, to optimize the consequences of black-box warnings (Nagar et al. 2010).

Who is actually at risk?

Only a few clinical studies have investigated treatment emergent suicidal behavior in adult depressed patients. The STAR*D study followed a large cohort of patients treated with citalopram for 12-14 weeks (Zisook et al. 2009). Treatment emergent suicidal ideation (TESI) appeared in about 6% of the patients, habitually during the first month, and persisted during follow-up for about a third of the patients (37%). In the GENDEP study patients were treated either with escitalopram or nortriptyline, and 17% of them presented TESI, with a peak at the fifth week (Perroud et al. 2009). The multicenter trial of fluoxetine described an incidence of 14.3% TESI by the 4th week (Perlis et al. 2007), while the incidence of TESI in the German research network study was far less common, it appeared only in 3.2% of patients treated with

a variety of antidepressants (Seemüller et al. 2009). In our own cohort, the LUEUR study, 8.8% of patients treated with a range of antidepressants presented TESI at some point of the follow-up (Courtet et al. 2014). Finally, in the only study focused on adolescents rather than adults (12-16 years, the TORDIA study), 176 depressed adolescents received a second-line SSRI or venlafaxine in some cases combined with cognitive behavioral therapy (Brent et al. 2010). This adolescent sample showed a 10.2% of TESI. The differences in incidence between studies are mostly due to the use of dissimilar levels of suicidal ideation to define the threshold for TESI. Besides, the identification of TESI was based generally on a single item from a rating scale designed to measure depressive symptomatology rather than a specific instrument to measure suicidal outcomes. Importantly, in all adult studies suicide attempts were rare events happening in less than 0.5% of the patients (in the TORDIA study 2.2% of the patients made an attempt).

According to the results of these studies, some demographic features are associated with TESI: pre-adult onset (<18 years), female gender (except among patients treated with nortryptiline) and retirement or unemployment (Perroud et al. 2009; Seemüller et al. 2009; Zisook et al. 2009). The main clinical predictors of TESI were: i) the severity of depression, especially in case of melancholic features or symptom worsening during follow-up; ii) the presence of physical pain; iii) the abuse of drugs; iv) the history of previous episodes of suicidal ideation or attempts; v) the first weeks of treatment; and vi) a poor response to antidepressants. Personality disorders, the presence of akathisia or activation and the number of hospitalizations were also predictive of TESI according to the STAR*D and German research network studies. In summary, large cohort studies show that the best clinical predictors of SI and SA are related to personal history of suicidal behavior, substance misuse, psychosocial adversity, the severity of the depressive disorder, and to a lack of antidepressant response.

It should also be highlighted the fact that precisely those who respond less well to the antidepressants seem to be at risk of developing new suicidal ideas. In the LUEUR cohort we found that a poor response to treatment during the follow-up increased the onset of new suicidal ideas and attempts with an attributable risk of 67.5% and 56.5%, respectively (Courtet et al. 2014). Accordingly, a large study about treatment-resistant major depression compared patients who failed to reach response after several trials with those who responded to the antidepressants. They found that suicidal risk was one of the main predictors of treatment non-response (Souery et al. 2007). Moreover, worsening of suicidal ideas or TESI with an antidepressant treatment predicts the same type of suicidal outcomes if a second-line antidepressant treatment is initiated (Perlis et al. 2012). The type of drug needs also to be considered. In a post-hoc analysis of data from a randomized clinical trial comparing paroxetine versus bupropion in depressed patients, paroxetine showed a stronger effect in reducing suicidal thoughts during the first weeks of antidepressant treatment (Grunebaum et al. 2013).

Another factor that can increase treatment-emergent suicidal behaviors is the dosage of antidepressant treatment. A very large cohort study examined the risk of deliberate self-harm in depressed patients treated with SSRIs. They found that using a high-therapeutic (rather than modal-therapeutic) dose doubled the risk of deliberate self-harm in children and young adults (Miller et al. 2014). When we replicated their study in the LUEUR cohort, we found that suicidal ideas also worsened if SSRIs were given at a higher dose than recommended. However, in our study the effect was independent of the age of the patient, and the worsening of suicidal ideas was also associated with the use of non-SSRI treatments (Courtet et al. 2014). This is to be pointed out as it is repeatedly observed that about a third of the patients start antidepressant treatments at high doses. Thus, we need to be careful in using SSRI as stated by Brent and Gibbons (2014).

Genetic predictors of TESI have also been investigated to improve the identification of patients at-risk of TESI, and in order to define accurately the clinical phenotypes associated with a lack of response. Some of the genes that have been implicated code for: i) ionotropic glutamate receptors GRIA3 and GRIK2 (Laje et al. 2007); ii) noradrenergic system (alpha2A-adrenergic receptor); iii) neurotrophic system: cyclic adenosine monophosphate response element binding (CREB1) (Perlis et al. 2007), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor neurotrophic tyrosine kinase receptortype2 (NTRK2) (Perroud, et al. 2009); iv) hypothalamic–pituitary-axis system (FKBP5) (Brent et al. 2010); v) Inflammatory pathways (IL28 a-receptor); and vi) new pathways such as papilin (PAPLN) (Laje et al. 2009). These candidate genes have also been implicated in other suicide studies irrespective of treatment. However, recent genome-wide association studies (GWAS) do not confirm these findings. In a GWAS based on the GENDEP database, the single-nucleotide polymorphism (SNP) that was most significantly associated with TESI was rs11143230, which is located 30 near a gene encoding guanine deaminase (GDA). Gene epistasis, gene gender and gene drug interactions were also described, but the 33 candidate genes they tested were not significantly associated with TESI after correction (Perroud et al. 2012). Another genome-wide association study found only some evidence connecting TESI with the GDA and FKBP5 genes mentioned above (Menke et al. 2012). Some of these genetic markers may be useful to predict TESI, but future studies with a clearly defined phenotype and larger samples are needed. Indeed, the lack of replication could be due to the use of different thresholds for suicidal ideation, non-specific instruments and small samples. A recent review of findings in GWAS studies about suicidal behavior has been made by Sokolowsky, Wasserman and Wasserman (2014).

Suicidal depressed patients are poor responders and need new treatments

Since the early 50s, suicide rates have not decreased, despite the fact that dozens of drugs have been released for the treatment of psychiatric disorders. Despite the strong evidence suggesting that treating depressed patients should decrease suicide rates, a study by Kessler et al. (2005) reported worrying data. When analyzing trends in US representative data on suicidal ideation and attempts, and their treatment, from the National Comorbidity Surveys, they found no significant changes occurred during the observed decade despite a dramatic increase in treatment. Recently, Valuck et al. (2016), reported in a retrospective cohort study, that cohorts with depression had significantly higher suicide attempt risk than the general population, but the treated group did not differ significantly from the untreated group. If they concluded that “patients on antidepressants did not have significantly higher risk compared with untreated patients”, the protective effect in treating depression still remains to be demonstrated. We can then question the interest of our strategies, particularly in treating psychiatric conditions to reduce suicide. What would we think if in the absence of treatment for myocardial infarction we will rely on prescribing statins?

As previously mentioned, it has also been suggested that a vulnerability for suicidal behaviors could predict poorer responses and/or symptoms worsening during antidepressant treatment (Malhotra, Schwartz, & Hameed, 2004). Due to this lack of appropriate RCTs, the best evidence comes from naturalistic studies. A study of the genome based therapeutic drugs for depression (GENDEP) consortium compared antidepressants’ response between suicide attempters and non-attempters (Perroud et al. 2010). Suicide attempters reported earlier, more severe and more frequent depressive episodes than non-attempters, as well as a higher number of antidepressants ever tried and more switches of medication during the follow-up. Although no difference in treatment response was found after 12 weeks of treatment, the authors concluded that suicide attempters should receive more intensive treatment to reduce the risk

of SI. Kim et al. (2011) found that remission rates were lower among attempters, who also required longer times to achieve treatment response. In another study, Pompili et al. (2010) compared response between suicidal and non-suicidal depressed patients in a small sample of 82 depressed and treatment-resistant subjects under intravenous citalopram. Suicidal patients improved half as much as non-suicidal ones after 6 weeks and, independently of the diagnosis (unipolar or bipolar) and the severity of baseline depression, suicidal status was the only predictor of poor antidepressant response. Another large clinical study (STAR*D) has shown that baseline SI is associated with poorer outcomes (Zisook et al. 2009). In a recent study Lopez-Castroman et al. (2016), examined the clinical responses to antidepressant treatment depending on suicidal status in a short-term (6 weeks) naturalistic study of a large cohort of depressed outpatients (n=4,041). They aimed at defining more precisely the response to antidepressants among suicidal patients and the threshold of suicidality that predicted a poor response. It was found that patients with SI or history of SAs at baseline showed higher scores of depression severity at the end of follow-up and attained remission less often than non-suicidal patients, beyond and over the role of associated factors such as the antidepressant class. The rate of remission after 6 weeks of treatment was approximately 34% for suicide attempters or active suicide ideators but 54% for non-attempters or non-ideators. Second, when considering baseline suicidal status, SI and a history of SA were the best predictors of non-remission. Importantly, the association of suicidal outcomes with a poor response was independent of other clinical variables of depression that are also predictive of treatment response, such as duration, type of antidepressant, number of episodes, and particularly baseline severity. Besides, clinician-rated SI seemed to be more predictive of poor treatment response than patient-rated SI. In conclusion, lifetime attempters and patients actively planning suicide at baseline were less likely to improve and to obtain remission, but not more likely to worsen after initiating an antidepressant treatment. Thus, antidepressant treatment

seems to be less effective among those patients that need it most. The results of this study underline the need for clinical trials that include suicidal patients to investigate specific treatment options.

The serotonergic hypothesis of suicidal behaviour led to consider the use of SSRIs in the prevention of recurrent suicidal behavior. Indeed, Verkes et al. (1998) nearly twenty years ago, found that paroxetine was superior to placebo in reducing one-year reattempt rates in non-depressed suicide attempters. More recently, Grunebaum et al. (2012) performed a randomized controlled study in depressed suicidal patients (with current suicidal ideation, 60% presenting a history of suicide attempt) comparing paroxetine with bupropion (serotonergic vs. noradrenergic/dopaminergic agent). While the primary goal was not attained, exploratory analyses revealed a greater acute improvement of suicidal ideation with paroxetine, especially among the more severe ideators. Whereas this study did not compare the presence or absence of SI with regards to treatment response, their finding of a particular benefit with SSRIs in treating depressed suicidal patients contradicts the study carried out by the authors, where poor treatment response among suicidal patients was independent of the treatment class, and the study carried out by Pompili et al. (2010) using citalopram.

Tranquilization in the emergency room with benzodiazepines or antipsychotics is recommended for patients with high risk of suicide in order to alleviate the presuicidal syndrome and its warning signs (Rudd, 2008). However, no pharmacological treatment has been specifically approved for treating the imminent risk of a suicidal behavior or a suicidal crisis. In other words, there is a lack of evidence concerning short-term treatment strategies in suicidal patients even though the greatest suicide risk is encountered in patients visiting emergency rooms, being hospitalized, or shortly after discharge. Besides, in patients with SI, the delayed onset of clinical response to conventional antidepressants can be life threatening (Griffiths, Zarate, & Rasimas, 2014). In a naturalistic study of a large population of depressed

outpatients, it was observed that the decrease of SI was progressive all along the 6 weeks after initiation of the antidepressant treatment (Courtet, 2014). Despite some other representations clinicians may have, the problem is exactly the same with electroconvulsive therapy (ECT; Fink, Kellner, & McCall, 2014). In this study performed by the Consortium for Research in ECT (CORE), on 131 patients at high risk of acute suicide (active SI/ suicidal act), a progressive resolution of suicidal ideation during ECT was reported. In this sample of patients at high risk, 6 sessions conducted over a period of two weeks were necessary before SI disappear in at least half of the patients.

As a whole these unmet needs regarding the availability of quickly efficient treatments for suicide risk, led to the fifth aim of the National Action Alliance for Suicide Prevention Task Force's Research Prioritization, demanding the medical community "to find better ways to use existing biological treatment and improvement to find new ones to prevent suicide." (Griffiths et al. 2014)

Augmentation of treatment in the management of suicidality

The simple use of antidepressants is not sufficient to protect against suicide. It is essential to seek new strategies for patients at risk. Randomized controlled studies in depressed patients at risk for suicide have been performed recently with the main objective of reducing the risk of suicide in the short-term. This represents a great step, because for the first time these are not only post hoc analyses of classical clinical trials excluding patients at risk. The first one was performed by Khan et al. (2011), with 80 patients suffering from a major depression and a high level of suicidal ideation. This four-week randomized controlled study compared the adjunction of lithium or placebo to a citalopram treatment. Secondary analyses suggested that in a subgroup of patients assigned to citalopram and lithium who achieved therapeutic serum levels, suicidality remitted more often (45% compared to 19%, $p < 0.05$).

Two studies suggest the interest of combining antipsychotics with antidepressants to treat suicide risk. In a pilot study Reeves et al. (2008) reported the efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the acute management of suicidality. Twenty-four depressed patients who were suicidal despite taking an antidepressant, were enrolled in an 8-week double-blind controlled study comparing risperidone (0.25 to 2 mg / day) vs. placebo. The main objective was the improvement of SI. Risperidone significantly reduced SI compared to placebo, the effects being evident at two weeks and held for eight weeks. The other study is the post hoc analysis of two 6-week trials (n = 737), in which antidepressant treatment was augmented with aripiprazole or placebo. Aripiprazole proved to be more effective in reducing SI (Weisler et al. 2011). The authors concluded that “adjunctive aripiprazole treatment in patients with depression is associated with a decreased rate of suicidality in a group of subjects not at significant risk”.

In conclusion, preliminary data suggest that lithium or antipsychotics may be beneficial as an augmenting treatment in depressed patients presenting high-risk suicidal ideation. However, the relevant and significant results come from exploratory analyses or from small sized pilot studies. In order to attain the “Objective 5“, larger scale multicenter investigations on the efficacy of available agents for the treatment of depression with suicidality are strongly needed.

The necessary change of paradigm in the treatment of suicidal behavior

A “suicidal behavior disorder” appeared in the “Conditions for Further Study” of the DSM-5 to promote further research on its validity at the clinical, pathophysiological, and therapeutic levels. (Association, 2013) This category may help to investigate the possibilities offered by new promising pharmacological strategies against suicide risk (Griffiths et al. 2014). The new conceptions regarding emerging treatments are related to the research

advances on the pathophysiology of suicide, a success of translational research (Courtet et al. 2011).

Evidence about the involvement of neuroinflammation and abnormalities of the glutamatergic system has been accumulated over the last years both at the genetic, peripheral and brain levels (Courtet et al. 2015). The existence of a chronic low-grade inflammation is consistent with the already known markers of the pathophysiology of suicide. Indeed, the increase of proinflammatory cytokines, via the kynurenine pathway, lead to an increased production of quinolinic acid, which is an agonist of NMDA receptors. This may disrupt the glutamatergic neurotransmission, particularly in the anterior cingulate, and provide a neurobiological explanation for the effect of ketamine. Ketamine blocks NMDA receptor transmission and can alleviate suicidal ideation and counteract inflammation (Erhardt et al. 2013).

The paradigm shift we are encountering in psychiatry has been brought by the demonstration of the spectacular efficacy of ketamine on suicidal ideation. As formulated by *Sanacora G, Schatzberg AF. Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders?* (Sanacora & Schatzberg, 2015), how would psychiatrists consider “an agent administered intravenously, which is a street drug, works quickly, and developed by the industry for an intranasal use”? The rapid action of ketamine has inspired research efforts to explore its potential as a treatment to save the lives of patients with imminent risk of suicide. The conceptual revolution brought by ketamine is questioning the delayed neuroplasticity conveyed by antidepressants, which is related to their effects at the level of the hippocampus. Ketamine has an almost immediate impact on synaptogenesis (Lee et al. 2016a). Its complex mechanism of action is the object of numerous studies that could be summarized as follows: inhibition of GABA interneurons causes an increase in glutamate

transmission; stimulation of synaptic AMPA receptors; activation of mTOR and increasing BDNF function (Zarate & Niciu, 2015).

What is the evidence for the almost immediate anti-suicide effect of ketamine? This topic has been the subject of several very good review papers recently (Al Jurdi, Swann, & Mathew, 2015a; Price & Mathew, 2015; Reinstatler & Youssef, 2015). In the first study, the effects of ketamine were examined on SI in patients with resistant depression (DiazGranados et al. 2010). Thirty-three subjects received a single infusion of ketamine (0.5 mg / kg) and SI was assessed at baseline at 40 minutes and for 4 hours after infusion. In patients presenting SI at baseline, SI decreased significantly and dramatically within the first 40 minutes and this effect remained significant during the four hours after infusion. At 40-min, only one of the ten patients continued to have significant SI. At 80 minutes, no participant had SI. Only one of the patients with lower baseline scores of suicidal ideation, exhibited SI one day after infusion. These rapid and significant reductions of SI at 40 and 230 minutes after the infusion were subsequently replicated in another open study (Thakurta et al. 2012). To date, three randomized controlled trials versus placebo (or an active placebo, midazolam, with psychotomimetic effects but without antidepressant effects) have been published on this topic (Lee et al. 2016b). Two of them analyzed specifically the anti suicidal effect, the other reanalyzed data of a study in patients with resistant depression. The administration of ketamine followed the same pattern described above. Being controlled studies, patients at high risk of suicide were excluded. Price et al. (2014) aimed to assess the differential effects of ketamine compared with midazolam in resistant depression patients at baseline and 24 hour after the infusion. SI scores were reduced in the ketamine group compared with midazolam, adjusting for baseline values, with a large effect size: 53% of patients treated with ketamine were not suicidal at 24 hours, compared with 24% of the group of midazolam and 7% of all patients at baseline. Of note, individuals with higher levels of suicidal ideation, as well as

with a history of suicide attempt, showed the greatest differential effects with ketamine, suggesting that ketamine may be more effective in individuals with increased risk of suicide. Interestingly, this is the opposite of what we observed with conventional antidepressants (Lopez Castroman et al. 2016). The anti-suicide effects of ketamine have also been studied in routine clinical settings and in the emergency room. Two open studies were conducted in patients who attended the emergency room for suicidal ideation (Larkin & Beautrais, 2011). In this case, a single intravenous bolus of ketamine was prescribed. Suicidal ideation scores were significantly reduced 40 minutes after the administration. These patients, whether discharged or admitted, were monitored for four hours and surveyed daily for 10 days, and the benefits were maintained for 10 consecutive days after treatment. The effectiveness of this bolus infusion suggests that more studies are needed to confirm whether the slow infusions are indeed necessary and the best option. An important question remains: what to do after getting an immediate effect? The effect of a single injection may last 10 days as showed before. Another study has shown that repeated infusions three times a week allows the maintenance of response for a 12-day period (Price et al. 2009). The inclusion of additional measures could help to understand the neurocognitive mechanisms leading to the anti-suicidal effect of ketamine (Price & Mathew, 2015). It has been suggested that the dramatic effect on suicidal ideation was related only partially with the antidepressant effect (Ballard et al. 2014). Otherwise, ketamine appears to have effects on other risk factors, regardless of depressive symptoms, including anhedonia, hopelessness, psychological pain, agitation, impulsivity, cognitive, and emotional regulation (Price & Mathew, 2015). Recent data suggest that these effects would be mediated, at least in part by neural circuits involved in cognitive processes relevant for executive functions and cognitive emotional processing (Ballard et al. 2015; Lee et al. 2016a). A nasal spray containing esketamine, which is a structural variant, obtained the status of “breakthrough” by the FDA in 2013 (Reardon, 2015). This designation allows the

laboratory to accelerate the regulatory process. The development of intranasally administered drugs is fashionable in psychiatry. Indeed, it has very beneficial effects (Andrade, 2015). Furthermore, it has been hypothesized for ketamine, that a rapid deactivation of BA24, BA25, and / or insular cortex (located above the nasal epithelium), could block the perception of pain in vmPFC circuits, temporarily relieving psychological pain (Opler, Opler, & Arnsten, 2016).

There is a strong evidence of the determining role of pain, whether social, psychological or physical in suicidal behavior. A meta-analysis showing that individuals with physical pain were more likely to report lifetime death wishes, both current and lifetime suicidal ideation, both current and lifetime suicidal plan, both current and lifetime suicide attempts and even suicides was recently published (Calati et al. 2015). In another meta-analysis (20 studies) a higher intensity of psychological pain in subjects with current or previous attempted suicide in comparison to patients without any history of suicide attempt, and in subjects with current suicidal ideation in comparison to non-ideators was reported. Importantly, it was found that the association remained significant when controlled by the degree of depression (Ducasse et al. submitted). All these considerations suggest that pain may be a key feature of the suicidal process (Klonsky, May, & Saffer, 2016). Pain perception, whatever would be the origin, would be increased in subjects carrying a suicidal vulnerability. Thus, in a study performed in a cohort from the general population it was reported that opioid consumption was significantly higher in subjects with a past history of suicide attempt when compared with psychiatric as well as healthy controls, and after adjusting for numerous confounding factors (Olié et al. 2013). Other recent studies showed that opioid use in chronic pain patients increases the risk of completed suicide, particularly in subjects using high doses (Ilgen et al. 2016). Then, it may hypothesize that opioid consumption could represent an attempt to treat the suicide risk via its effects on the different types of pain endured by the patients. Growing evidence indicate that the μ -opioid receptor system, well known to dampen

physical pain, is also involved in the modulation of social pain. Several recent imaging, pharmacological and experimental studies, suggest that μ -opioid receptors are involved in the modulation of emotional stress and social interactions (Hsu et al. 2015; Inagaki, Irwin, & Eisenberger, 2015). Furthermore, the μ -opioid system and social pain are implicated in suicidal behaviors. These observations indicate the interest that could represent drugs acting on the opioid system in the prevention of social pain and suicide (Lutz et al. 2015; Scarr et al. 2012). For example, a recent placebo controlled study showed that buprenorphine attenuated the biological (cortisol) and emotional responses to social stress in healthy individuals (Bershad et al. 2015). While these considerations are developing, an important study comparing an ultra-low dose of sublingual buprenorphine versus placebo has been just published. The sample is composed by high risk patients with elevated suicidal ideation, two-thirds with a history of suicide attempt. The primary objective was the change in suicidal ideation at the end of each of the four weeks. According to this study, buprenorphine was superior to placebo at the second and the fourth week of treatment Yovell et al. (2016). It also should be noted a decrease of psychic pain with buprenorphine and not with placebo. The concomitant use of antidepressants or a diagnosis of borderline personality disorder did not affect the response to buprenorphine. Last, patients could not present any substance abuse to be included, and there were no withdrawal symptoms after discontinuation of treatment at the end of the trial. Of note, ketamine also has weak affinity at mu opiate receptors.

Why are we waiting to use ketamine and opioids in suicidal patients? To the extent that no anti-suicide fast acting treatment is available and robust data are emerging, furthermore with some biological rationale, what could prevent clinicians to use ketamine and opioids now? Many papers recently pointed out the need to avoid rushing to use off-label ketamine (Al Jurdi, Swann, & Mathew, 2015b; Loo, 2015; Zhang, Harris, & Ho, 2016). Indeed, before admitting this potential panacea in our therapeutic armamentarium, more

research is needed. First, new studies should be performed without limiting biases such as excluding patients with an imminent risk of suicide or comorbid conditions. Second, answers to the following questions proposed by Abdallah, Averill and Krystal (2015) are needed: Is the effect on suicidal ideation really beneficial on the morbidity and mortality from suicide? Is the anti-suicidal effect observed through diagnostic categories? What should be the optimal dose and the preferred route of administration? What are the frequency and dosage at which administration that become detrimental rather than beneficial? What is the treatment regimen to maintain the response? What are the biological mechanisms by which these agents confer protection against suicide? What would be the interest of combination therapy with other preventive strategies (e.g. cognitive behavioral therapy)?

We are certainly living an important period for suicidology and particularly for the near arrival of efficient treatments of suicidal behaviour. For the first time, numerous ongoing clinical trials aim at defining the best treatment for suicide risk. As summarized by (Al Jurdi et al. 2015b; Lee et al. 2016a) ClinicalTrials.gov includes a large number of ongoing active clinical trials investigating ketamine for its anti-suicidal effects on populations of depressed and bipolar subjects, using various methods of administration, both in inpatient and outpatient units and emergency departments. Moreover, there is now an interest for other potentially innovative agents acting on the glutamatergic system.

References

- Abdallah, C. G., Averill, L. A., & Krystal, J. H. (2015). Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1344, 66-77.
- Al Jurdi, R. K., Swann, A., & Mathew, S. J. (2015a). Psychopharmacological Agents and Suicide Risk Reduction: Ketamine and Other Approaches. *Current Psychiatry Reports*, 17(10), 81.
- Al Jurdi, R. K., Swann, A., & Mathew, S. J. (2015b). Psychopharmacological Agents and Suicide Risk Reduction: Ketamine and Other Approaches. *Current Psychiatry Reports*, 17(10), 81.
- Andrade, C. (2015). Intranasal drug delivery in neuropsychiatry: focus on intranasal ketamine for refractory depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(5), 628-631.
- Arroll, B., Elley, C. R., Fishman, T., Goodyear-Smith, F. A., Kenealy, T., Blashki, G., ... MacGillivray, S. (2009). Antidepressants versus placebo for depression in primary care. In Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd. Consulté à l'adresse <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/14651858.CD007954/abstract>
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Beasley Jr, C. M. (1991). Fluoxetine and suicide. *BMJ: British Medical Journal*, 303(6811), 1200.
- Ballard, E. D., Ionescu, D. F., Vande Voort, J. L., Niciu, M. J., Richards, E. M., Luckenbaugh, D. A., ... Zarate, C. A. (2014). Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety. *Journal of Psychiatric Research*, 58, 161-166.
- Ballard, E. D., Lally, N., Nugent, A. C., Furey, M. L., Luckenbaugh, D. A., & Zarate, C. A. (2015). Neural correlates of suicidal ideation and its reduction in depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 18(1).
- Bershad, A. K., Jaffe, J. H., Childs, E., & de Wit, H. (2015). Opioid partial agonist buprenorphine dampens responses to psychosocial stress in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 52, 281-288.
- Brent, D. A., & Gibbons, R. (2014). Initial dose of antidepressant and suicidal behavior in youth: start low, go slow. *JAMA Internal Medicine*, 174(6), 909-911.
- Brent, D., Melhem, N., Ferrell, R., Emslie, G., Wagner, K. D., Ryan, N., ... Keller, M. (2010). Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *The American Journal of Psychiatry*, 167(2), 190-197.
- Calati, R., Laglaoui Bakhiyi, C., Artero, S., Ilgen, M., & Courtet, P. (2015). The impact of physical pain on suicidal thoughts and behaviors: Meta-analyses. *Journal of Psychiatric Research*, 71, 16-32.
- Commissioner, O. of the. (s. d.). 2007 - FDA Proposes New Warnings About Suicidal Thinking, Behavior in Young Adults Who Take Antidepressant Medications [WebContent]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108905.htm>

- Cougnard, A., Verdoux, H., Grolleau, A., Moride, Y., Begaud, B., & Tournier, M. (2009). Impact of antidepressants on the risk of suicide in patients with depression in real-life conditions: a decision analysis model. *Psychological Medicine*, 39(08), 1307–1315.
- Courtet, P., & Olié, É. (2014). [Antidepressants do prevent suicide, at least pending something better...]. *Bulletin De l'Académie Nationale De Médecine*, 198(4-5), 881-892.
- Courtet, P., Giner, L., Seneque, M., Guillaume, S., Olie, E., & Ducasse, D. (2015). Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 1-23.
- Courtet, P., Gottesman, I. I., Jollant, F., & Gould, T. D. (2011). The neuroscience of suicidal behaviors: what can we expect from endophenotype strategies? *Translational Psychiatry*, 1(5), e7.
- Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J., & Gorwood, P. (2014). Poor response to antidepressants predicts new suicidal ideas and behavior in depressed outpatients. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(10), 1650-1658.
- Courtet, P., Lopez-Castroman, J., Jaussent, I., & Gorwood, P. A. P. M. (2014). Antidepressant dosage and suicidal ideation. *JAMA Internal Medicine*, 174(11), 1863-1865.
- DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., Young, P. R., Salomon, R. M., ... & Gallop, R. (2005). Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Archives of general psychiatry*, 62(4), 409-416.
- DiazGranados, N., Ibrahim, L. A., Brutsche, N. E., Ameli, R., Henter, I. D., Luckenbaugh, D. A., ... Zarate, C. A. (2010). Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(12), 1605-1611.
- Erhardt, S., Lim, C. K., Linderholm, K. R., Janelidze, S., Lindqvist, D., Samuelsson, M., ... Brundin, L. (2013). Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(5), 743-752.
- Fink, M., Kellner, C. H., & McCall, W. V. (2014). The role of ECT in suicide prevention. *The Journal of ECT*, 30(1), 5-9.
- Gibbons, R. D., Brown, C. H., Hur, K., Davis, J., & Mann, J. J. (2012). Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Archives of General Psychiatry*, 69(6), 580-587.
- Gibbons, R. D., Brown, C. H., Hur, K., Marcus, S. M., Bhaumik, D. K., Erkens, J. A., ... Mann, J. J. (2007). Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *The American Journal of Psychiatry*, 164(9), 1356-1363.
- Greden, J. F. (2001). The burden of recurrent depression: causes, consequences, and future prospects. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (22), 5-9.
- Griffiths, J. J., Zarate, C. A., & Rasimas, J. J. (2014). Existing and novel biological therapeutics in suicide prevention. *American Journal of Preventive Medicine*, 47(3 Suppl 2), S195-203.
- Grunebaum, M. F., Ellis, S. P., Duan, N., Burke, A. K., Oquendo, M. A., & John Mann, J. (2012). Pilot randomized clinical trial of an SSRI vs bupropion: effects on suicidal behavior, ideation, and mood in major depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(3), 697-706.

- Grunebaum, M. F., Keilp, J. G., Ellis, S. P., Sudol, K., Bauer, N., Burke, A. K., ... Mann, J. J. (2013). SSRI versus bupropion effects on symptom clusters in suicidal depression: post hoc analysis of a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(9), 872-879.
- Gusmão, R., Quintão, S., McDaid, D., Arensman, E., Van Audenhove, C., Coffey, C., ... Hegerl, U. (2013). Antidepressant Utilization and Suicide in Europe: An Ecological Multi-National Study. *PloS One*, 8(6), e66455.
- Hammad, T. A., Laughren, T. P., & Racoosin, J. A. (2006a). Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(2), 203-207.
- Hammad, T. A., Laughren, T., & Racoosin, J. (2006b). Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of General Psychiatry*, 63(3), 332-339.
- Hieronymus, F., Emilsson, J. F., Nilsson, S., & Eriksson, E. (2016). Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Molecular Psychiatry*, 21(4), 523-530.
- Hsu, D. T., Sanford, B. J., Meyers, K. K., Love, T. M., Hazlett, K. E., Walker, S. J., ... Zubieta, J.-K. (2015). It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 20(2), 193-200.
- Ilgen, M. A., Bohnert, A. S. B., Ganoczy, D., Bair, M. J., McCarthy, J. F., & Blow, F. C. (2016). Opioid dose and risk of suicide. *Pain*, 157(5), 1079-1084.
- Inagaki, T. K., Irwin, M. R., & Eisenberger, N. I. (2015). Blocking opioids attenuates physical warmth-induced feelings of social connection. *Emotion (Washington, D.C.)*, 15(4), 494-500.
- Isacson, G., Holmgren, A., Osby, U., & Ahlner, J. (2009). Decrease in suicide among the individuals treated with antidepressants: a controlled study of antidepressants in suicide, Sweden 1995-2005. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(1), 37-44.
- Josef Hättenschwiler, P. B. (2007). Les antidépresseurs favorisent-ils la suicidalité et le suicide chez les individus dépressifs. *Forum Med Suisse*, 7, 757-764.
- Katz, L. Y., Kozyrskyj, A. L., Prior, H. J., Enns, M. W., Cox, B. J., & Sareen, J. (2008). Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 178(8), 1005-1011.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Borges, G., Nock, M., & Wang, P. S. (2005). Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990-1992 to 2001-2003. *JAMA*, 293(20), 2487-2495.
- Khan, A., Khan, S. R. F., Hobus, J., Faucett, J., Mehra, V., Giller, E. L., & Rudolph, R. L. (2011). Differential pattern of response in mood symptoms and suicide risk measures in severely ill depressed patients assigned to citalopram with placebo or citalopram combined with lithium: role of lithium levels. *Journal of Psychiatric Research*, 45(11), 1489-1496.
- Kim, S.-W., Stewart, R., Kim, J.-M., Shin, I.-S., Yoon, J.-S., Jung, S.-W., ... Jun, T.-Y. (2011). Relationship between a history of a suicide attempt and treatment outcomes in patients with depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(4), 449-456.
- Klonsky, E. D., May, A. M., & Saffer, B. Y. (2016). Suicide, Suicide Attempts, and Suicidal Ideation. *Annual Review of Clinical Psychology*, 12, 307-330.
- Kurdyak, P. A., Juurlink, D. N., & Mamdani, M. M. (2007). The effect of antidepressant warnings on prescribing trends in Ontario, Canada. *American Journal of Public Health*, 97(4), 750-754.

- Kurian, B. T., Ray, W. A., Arbogast, P. G., Fuchs, D. C., Dudley, J. A., & Cooper, W. O. (2007). Effect of regulatory warnings on antidepressant prescribing for children and adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(7), 690-696.
- Laje, G., Allen, A. S., Akula, N., Manji, H., John Rush, A., & McMahon, F. J. (2009). Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenetics and Genomics*, 19(9), 666-674.
- Laje, G., Paddock, S., Manji, H., Rush, A. J., Wilson, A. F., Charney, D., & McMahon, F. J. (2007). Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1530-1538.
- Larkin, G. L., & Beautrais, A. L. (2011). A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 14(8), 1127-1131.
- Laughren, T. P. (2006, novembre 16). Memorandum Department of Health and Human Services Public Health Service Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.
- Libby, A. M., Brent, D. A., Morrato, E. H., Orton, H. D., Allen, R., & Valuck, R. J. (2007). Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), 884-891.
- Lee, Y., Syeda, K., Maruschak, N. A., Cha, D. S., Mansur, R. B., Wium-Andersen, I. K., ... McIntyre, R. S. (2016a). A New Perspective on the Anti-Suicide Effects With Ketamine Treatment: A Pro-cognitive Effect. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(1), 50-56.
- Lee, Y., Syeda, K., Maruschak, N. A., Cha, D. S., Mansur, R. B., Wium-Andersen, I. K., ... McIntyre, R. S. (2016b). A New Perspective on the Anti-Suicide Effects With Ketamine Treatment: A Pro-cognitive Effect. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(1), 50-56.
- Loo, C. (2015). Is ketamine ready to be used clinically for the treatment of depression? *The Medical Journal of Australia*, 203(11), 425.
- Lopez-Castroman, J., Jaussent, I., Gorwood, P., & Courtet, P. (2016). Suicidal Depressed Patients Respond Less Well to Antidepressants in the Short Term. *Depression and Anxiety*, n/a-n/a. <http://doi.org/10.1002/da.22473>
- Lu, C. Y., Zhang, F., Lakoma, M. D., Madden, J. M., Rusinak, D., Penfold, R. B., ... Soumerai, S. B. (2014). Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 348, g3596.
- Ludwig, J., Marcotte, D. E., & Norberg, K. (2009). Anti-depressants and suicide. *Journal of Health Economics*, 28(3), 659-676.
- Lutz, P.-E., Zhou, Y., Labbe, A., Mechawar, N., & Turecki, G. (2015). Decreased expression of nociceptin/orphanin FQ in the dorsal anterior cingulate cortex of suicides. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(11), 2008-2014.
- Malhotra, K., Schwartz, T., & Hameed, U. (2004). Presence of suicidality as a prognostic indicator. *Journal of Postgraduate Medicine*, 50(3), 185-187; discussion 187-188.
- Menke, A., Domschke, K., Czamara, D., Klengel, T., Hennings, J., Lucae, S., ... Binder, E. B. (2012). Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(3), 797-807.
- Miller, M., Swanson, S. A., Azrael, D., Pate, V., & Stürmer, T. (2014). Antidepressant dose, age, and the risk of deliberate self-harm. *JAMA Internal Medicine*, 174(6), 899-909.

- Nagar, S., Mehta, S., Bhatara, V., & Aparasu, R. (2010). Health care consequences of black-box warnings for antidepressants in the United States and Canada. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 6(1), 78-84.
- Nemeroff, C. B., Kalali, A., Keller, M. B., Charney, D. S., Lenderts, S. E., Cascade, E. F., ... Schatzberg, A. F. (2007). Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States. *Archives of General Psychiatry*, 64(4), 466-472.
- Olfson, M., Marcus, S. C., & Druss, B. G. (2008). Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample. *Archives of General Psychiatry*, 65(1), 94-101.
- Olié, E., Courtet, P., Poulain, V., Guillaume, S., Ritchie, K., & Artero, S. (2013). History of suicidal behaviour and analgesic use in community-dwelling elderly. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(5), 341-343.
- Opler, L. A., Opler, M. G. A., & Arnsten, A. F. T. (2016). Ameliorating treatment-refractory depression with intranasal ketamine: potential NMDA receptor actions in the pain circuitry representing mental anguish. *CNS Spectrums*, 21(1), 12-22.
- Perlis, R. H., Beasley, C. M., Wines, J. D., Tamura, R. N., Cusin, C., Shear, D., ... Fava, M. (2007). Treatment-associated suicidal ideation and adverse effects in an open, multicenter trial of fluoxetine for major depressive episodes. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 76(1), 40-46.
- Perlis, R. H., Purcell, S., Fava, M., Fagerness, J., Rush, A. J., Trivedi, M. H., & Smoller, J. W. (2007). Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR*D study. *Archives of General Psychiatry*, 64(6), 689-697.
- Perlis, R. H., Uher, R., Perroud, N., & Fava, M. (2012). Do suicidal thoughts or behaviors recur during a second antidepressant treatment trial? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(11), 1439-1442.
- Perroud, N., Aitchison, K. J., Uher, R., Smith, R., Huezo-Diaz, P., Marusic, A., ... Craig, I. (2009). Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(12), 2517-2528.
- Perroud, N., Uher, R., Hauser, J., Rietschel, M., Henigsberg, N., Placentino, A., ... Farmer, A. (2010). History of suicide attempts among patients with depression in the GENDEP project. *Journal of Affective Disorders*, 123(1-3), 131-137.
- Perroud, N., Uher, R., Marusic, A., Rietschel, M., Mors, O., Henigsberg, N., ... Aitchison, K. J. (2009). Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Medicine*, 7, 60.
- Perroud, N., Uher, R., Ng, M. Y. M., Guipponi, M., Hauser, J., Henigsberg, N., ... McGuffin, P. (2012). Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *The Pharmacogenomics Journal*, 12(1), 68-77.
- Pompili, M., Baldessarini, R. J., Tondo, L., Innamorati, M., Tatarelli, R., Girardi, P., & De Pisa, E. (2010). Response to intravenous antidepressant treatment by suicidal vs. nonsuicidal depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 122(1-2), 154-158.
- Price, R. B., Iosifescu, D. V., Murrough, J. W., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Iqbal, S. Z., ... Mathew, S. J. (2014). Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 31(4), 335-343.

- Price, R. B., & Mathew, S. J. (2015). Does ketamine have anti-suicidal properties? Current status and future directions. *CNS Drugs*, 29(3), 181-188.
- Price, R. B., Nock, M. K., Charney, D. S., & Mathew, S. J. (2009). Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 66(5), 522-526.
- Reardon, S. (2015). Rave drug tested against depression. *Nature*, 517(7533), 130-131.
- Research, C. for D. E. and. (s. d.). Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Worsening Depression and Suicidality in Patients Being Treated With Antidepressants [WebContent]. Consulté 30 avril 2016, à l'adresse <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm161696.htm>
- Reeves, H., Batra, S., May, R. S., Zhang, R., Dahl, D. C., & Li, X. (2008). Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(8), 1228-1336.
- Reinstatler, L., & Youssef, N. A. (2015). Ketamine as a potential treatment for suicidal ideation: a systematic review of the literature. *Drugs in R&D*, 15(1), 37-43.
- Rudd, M. D. (2008). Suicide warning signs in clinical practice. *Current Psychiatry Reports*, 10(1), 87-90.
- Sanacora, G., & Schatzberg, A. F. (2015). Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders? *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(5), 1307.
- Scarr, E., Money, T. T., Pavey, G., Neo, J., & Dean, B. (2012). Mu opioid receptor availability in people with psychiatric disorders who died by suicide: a case control study. *BMC Psychiatry*, 12, 126.
- Seemüller, F., Riedel, M., Obermeier, M., Bauer, M., Adli, M., Mundt, C., ... Möller, H.-J. (2009). The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 12(2), 181-189.
- Sokolowski, M., Wasserman, J., & Wasserman, D. (2014). Genome-wide association studies of suicidal behaviors: a review. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(10), 1567-1577.
- Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., ... Group for the Study of Resistant Depression. (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(7), 1062-1070.
- Teicher, M. H., Glod, C., & Cole, J. O. (1990). Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 147(2), 207-210.
- Thakurta, R. G., Das, R., Bhattacharya, A. K., Saha, D., Sen, S., Singh, O. P., & Bisui, B. (2012). Rapid response with ketamine on suicidal cognition in resistant depression. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 34(2), 170-175.
- Valuck, R. J., Libby, A. M., Orton, H. D., Morrato, E. H., Allen, R., & Baldessarini, R. J. (2007). Spillover effects on treatment of adult depression in primary care after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *The American Journal of Psychiatry*, 164(8), 1198-1205.
- Valuck, R. J., Libby, A. M., Anderson, H. D., Allen, R. R., Strombom, I., Marangell, L. B., & Perahia, D. (2016). Comparison of antidepressant classes and the risk and time course

- of suicide attempts in adults: propensity matched, retrospective cohort study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 208(3), 271-279.
- Verkes, R. J., Van der Mast, R. C., Hengeveld, M. W., Tuyl, J. P., Zwinderman, A. H., & Van Kempen, G. M. (1998). Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 155(4), 543-547.
- Wallis, L. (2014). Caution over antidepressants may have backfired. *The American Journal of Nursing*, 114(9), 16.
- Weisler, R. H., Khan, A., Trivedi, M. H., Yang, H., Eudicone, J. M., Pikalov, A., ... Carlson, B. X. (2011). Analysis of suicidality in pooled data from 2 double-blind, placebo-controlled aripiprazole adjunctive therapy trials in major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(4), 548-555.
- Yovell, Y., Bar, G., Mashiah, M., Baruch, Y., Briskman, I., Asherov, J., ... Panksepp, J. (2016). Ultra-Low-Dose Buprenorphine as a Time-Limited Treatment for Severe Suicidal Ideation: A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*, 173(5), 491-498.
- Zarate, C. A., & Niciu, M. J. (2015). Ketamine for depression: evidence, challenges and promise. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 14(3), 348-350.
- Zhang, M. W., Harris, K. M., & Ho, R. C. (2016). Is off-label repeat prescription of ketamine as a rapid antidepressant safe? Controversies, ethical concerns, and legal implications. *BMC Medical Ethics*, 17, 4.
- Zisook, S., Trivedi, M. H., Warden, D., Lebowitz, B., Thase, M. E., Stewart, J. W., ... Rush, A. J. (2009). Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an examination of citalopram in the STAR*D study. *Journal of Affective Disorders*, 117(1-2), 63-73.

Au travers de ce chapitre, nous nous rendons comptes que la dépression non traitée reste le facteur de risque majeur du suicide. Qui plus est, les alertes des différentes autorités sanitaires ont conduits à des conséquences délétères pour les patients. Il est à noter une forte diminution du taux de prescription des antidépresseurs, une diminution du diagnostic de dépression, une non-augmentation de l'utilisation des thérapies alternatives et une augmentation du taux de suicides et de TS chez les adolescents et jeunes adultes (Friedman, 2014). Ce chapitre met en avant un autre point important qui est de réussir à identifier les populations à risques de développer une aggravation ou une émergence d'IS. Ces populations possèdent des facteurs de risques cliniques et/ou génétiques. Il existe actuellement peu d'études cliniques et/ou génétiques sur l'émergence ou l'aggravation des IS au cours d'un traitement antidépresseurs. Nous passerons, ici, en revue les différentes études identifiant les facteurs de risques d'émergence ou d'aggravation des IS tout d'abords sur le versant clinique puis sur le versant génétique.

B) Définitions

Tout d'abord, en ce qui concerne le moment de survenue de l'émergence des IS après l'initiation du traitement, la plupart des études démontre que le pic d'apparition se situe aux alentours de 4 à 5 semaines après le début du traitement antidépresseur (Perlis et al., 2007a; Rucci et al., 2011). Néanmoins, comme dit précédemment, il existe peu d'études sur l'émergence/aggravation des IS. Une des raisons qui peut expliquer ce manque d'études est la faible prévalence de l'émergence des IS au cours de l'initiation d'un traitement antidépresseur. En effet, celle-ci se situe entre 10 et 20%, selon les études, sur des cohortes importantes de patients. Par exemple, dans l'étude du projet GENDEP (Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression) ayant inclus 811 patients, seulement 17% (n=57) des patients n'ayant pas d'IS à l'inclusion ont présenté une émergence d'IS au cours du suivi, ce qui représente un faible effectif (Perroud et al., 2009b). Une des autres limites de l'étude de ce

phénomène, qui explique aussi une prévalence variant de 10 à 20% selon les études, est la définition même du phénotype de l'émergence et de l'aggravation des IS. Effectivement, toutes les études n'utilisent pas la même échelle d'évaluation des IS et utilisent principalement un item d'une échelle de mesure de la dépression (MADRS, HAMD, QIDS...) plutôt qu'une échelle dédiée à l'évaluation des IS. Les principales études cliniques concernant l'émergence ou l'aggravation des IS sont présentées dans un tableau en annexe 1 avec la définition du phénotype pour chaque étude. En annexe 2, il s'agit d'un tableau comparatif des items IS des principales échelles d'évaluation de la dépression utilisées dans ces études. Cependant, toutes ces études ont permis d'établir des liens entre certains critères sociodémographiques et cliniques avec l'apparition ou l'aggravation des IS au cours d'un traitement antidépresseurs.

C) Les facteurs de risques sociodémographiques, cliniques et liés au traitement

1) Facteurs de risques sociodémographiques et cliniques

Concernant les facteurs de risques sociodémographiques d'émergence d'IS, les principaux identifiés grâce à ces études sont : un âge de début jeune (<18 ans) d'installation de la dépression, le sexe féminin, être sans emploi, être isolé et avoir moins de 45 ans (Perlis et al., 2007a; Perroud et al., 2009b; Seemüller et al., 2009). Plusieurs facteurs de risques cliniques d'émergence d'IS ont aussi été identifiés. Du fait d'une définition différente selon les études de l'émergence d'IS, certains sont retrouvés dans une étude et non répliqués dans l'autre. C'est le cas, par exemple, de l'abus de substances identifié par Zisook et al (Zisook et al., 2009) comme facteur de risque d'émergence d'IS, non répliqué dans l'étude de Rucci et al (Rucci et al., 2011). Nonobstant, les facteurs de risques cliniques retrouvés dans les différentes études sont : un syndrome d'activation, une acathésie, la présence de caractéristiques mélancoliques, la sévérité de la dépression, un plus grand nombre d'épisodes dépressifs, un haut niveau d'anxiété à l'inclusion, l'abus de substances, un grand nombre

d'hospitalisations, des troubles de la personnalité, des antécédents de tentative de suicide (TS) et une faible réponse au traitement antidépresseur (Baek et al., 2015; Courtet et al., 2014a; Perlis et al., 2007a; Perroud et al., 2009b; Seemüller et al., 2009; Zisook et al., 2009). Parmi ces facteurs de risques, ceux répliqués dans plusieurs études sont : l'acathisie, la présence de symptômes mélancoliques, la sévérité de la dépression, l'abus de substances, les antécédents de TS et la non réponse au traitement antidépresseur. La non réponse au traitement antidépresseur a été étudié plus particulièrement dans certaines études. Dans la cohorte LUEUR, regroupant plus de 4000 patients souffrant d'un épisode dépressif majeur (EDM), il a été montré qu'une faible réponse au traitement antidépresseur durant le suivi était prédicteur d'une émergence d'IS ainsi que d'un passage à l'acte avec un risque attribuable de 67,5% et 56,5% respectivement (Courtet et al., 2014). Dans une seconde étude menée sur la même cohorte de patients ainsi que dans une autre étude comparant des sujets atteints d'EDM avec ou sans risque suicidaire, il a été mis en évidence que les patients à risques suicidaires répondaient moins bien au traitement antidépresseur (Lopez-Castroman et al., 2016; Pompili et al., 2010). Dans le même esprit, une étude menée par Seemüller et al, a démontré qu'une bonne réponse aux antidépresseurs était significativement associée avec une moins forte émergence d'IS (Seemüller et al., 2010). Ce qui apparaît au travers de ces études est le fait que l'émergence ou l'aggravation des IS après instauration d'un traitement antidépresseur est lié en partie à l'absence d'efficacité des antidépresseurs sur ces populations de patients. Ces études concernent les patients ayant un épisode dépressif majeur de façon général mais en est-il de même pour des populations plus ciblées (personnes âgées, adolescents...) ?

Quelques études ont été réalisées sur ces populations particulières. C'est le cas des adolescents, des personnes âgées ou des patients en sortie d'hospitalisation par exemple. Une étude, réalisée sur 103 patients hospitalisés suite à un épisode dépressif majeur sans IS lors de la sortie d'hospitalisation, a mis en évidence que 55% des patients présentaient une

émergence d'IS dans les deux mois suivant leur sortie de l'hôpital. Celle-ci était liée à la sévérité de la dépression, un taux plus élevé d'IS lors de l'entrée en hospitalisation et un plus fort dysfonctionnement psychosocial (Gaudiano et al., 2008). Concernant les adolescents, l'étude TADS a évalué le risque de survenue d'évènements suicidaires (idéation ou acte) chez des adolescents (12-17 ans) après l'instauration d'un traitement antidépresseur. Cette étude a montré que la survenue d'évènements suicidaires était liée à la sévérité et à la persistance de la dépression. Par ailleurs, il était retrouvé une émergence d'IS d'environ 10% (Vitiello et al., 2009). Enfin, concernant les personnes âgées, deux études ont été réalisées chez des patients dépressifs de plus de 60 ans. Dans ces études il est retrouvé une émergence d'IS d'environ 10% aussi, avec un pic de survenue à la 4^{ième} semaine. Les principaux facteurs de risques d'émergence d'IS étaient un niveau élevée de dépression et d'anxiété ainsi qu'une moins bonne réponse au traitement antidépresseur (Cristancho et al., 2017; Szanto et al., 2007). Même dans ces populations particulières il est retrouvé des facteurs de risques communs à ceux trouvés dans les autres études, notamment la sévérité de la dépression et le faible taux de réponse aux antidépresseurs. Il paraît donc légitime de se demander si le faible taux de réponse aux antidépresseurs liée à l'émergence ou l'aggravation d'IS peut être expliqué par le dosage des antidépresseurs ainsi que le type d'antidépresseur utilisé.

2) Facteurs de risques liés aux antidépresseurs

Une étude chez des adolescents et jeunes adultes (moins de 24 ans) a montré que le risque de TS était multiplié par deux lors d'une prescription initiale d'inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) à une dose supérieure aux doses recommandées (Miller et al., 2014). L'équipe a répliqué cette étude chez des adultes pour lesquels avaient été prescrit soit un ISRS soit un inhibiteur non sélectif de recapture de la sérotonine (INSRS). Il s'avère que les résultats observés étaient les même concernant les risques d'aggravation d'IS chez les patients recevant des ISRS à un dosage plus élevé que celui recommandé, indépendamment

de l'âge, de la sévérité de la dépression et du risque suicidaire. De plus, les patients sous ISRS présentaient un risque plus fort d'avoir une aggravation d'IS que les patients sous ISRS (Courtet et al., 2014). Ces études mettent en évidence que le dosage d'antidépresseur est un facteur de risque d'aggravation des IS voir même de passage à l'acte lorsque celui-ci n'est pas respecté et est trop élevé. Qui plus est, l'étude de l'équipe soulève un autre point intéressant qui est le type d'antidépresseur utilisé. Effectivement, l'émergence ou l'aggravation peut dépendre du type d'antidépresseur utilisé. Un essai randomisé contrôlé sur la paroxétine (un ISRS) et sur le bupropion (antidépresseur noradrénergique/dopaminergique) a montré que les patients sous paroxétine montraient une meilleure amélioration de leurs IS comparés aux patients sous bupropion (Grunebaum et al., 2012). Ces études mettent donc en avant le fait que l'émergence/aggravation des IS peut être dépendante, entre autre, du type d'antidépresseur reçu, notamment dû aux mécanismes d'actions différents selon les molécules.

Dans l'article ci-dessous, nous avons donc décidé de nous intéresser à l'aggravation des IS en fonction du traitement antidépresseur reçu chez des patients souffrant d'un épisode dépressif majeur pour lesquels un traitement antidépresseur avait été initié ou changé et suivis pendant 6 semaines (cohorte LUEUR).

Tianeptine is associated with lower risk of suicidal ideation worsening during the first weeks of treatment onset compared with other antidepressants: A Naturalistic Study

Final version in “Journal of Psychiatric Research”

B Nobile, Msc^{1*}, I Jaussent, PhD¹, Ph Gorwood, MD, PhD⁴, J Lopez Castroman, MD, PhD^{1,5}, E Olié, MD, PhD^{1,2,3}, S Guillaume MD, PhD^{1,2,3}, Ph Courtet MD, PhD^{1,2,3}

¹ Inserm U1061, France, University of Montpellier, Montpellier, France

² Department of Emergency Psychiatry and Post-Acute Care, CHU Montpellier, France

³ FondaMental Foundation, France

⁴ Inserm U675-U894, Centre of Psychiatry and Neurosciences, Paris, France

⁵ Department of Psychiatry, CHU Nimes, Nimes, France

*Corresponding author

Bénédicte Nobile, Msc, Pharmacy resident

Inserm-U1061

Hôpital La Colombière

39, avenue Charles Flahault, BP 34493

34093 Montpellier cedex 5

FRANCE

Phone: (33) 4 99 61 45 60

Fax: (33) 4 99 61 45 79

E-mail: benedicte.nobile@gmail.com

KEYWORDS

Suicidal ideation; Antidepressants; Tianeptine; Treatment Worsening Suicidal ideation; Suicide; Depression

INTRODUCTION

Suicidal behaviour is a major public health problem and new therapeutic agents are urgently needed. Depression is the most important treatable risk factor for suicidal behaviour and 40 to 80% of suicide attempts are directly linked to a depressive episode (Greden, 2001). Thus, we can expect antidepressants, which are the most effective treatment for depression (Arroll et al., 2009), to decrease suicide rates. Yet, it has been reported that depressed patients at high suicidal risk (i.e., with current suicidal ideation (SI) or lifetime history of suicide attempt (SA)) respond poorly to antidepressants (Lopez-Castroman et al, 2016; Pompili et al., 2010). Moreover, poor response to antidepressant treatment predicts suicidal risk worsening (i.e., SI emergence or suicidal act) (Courtet et al 2014).

However, it is not known whether the relationship between suicidal risk worsening and poor response to antidepressant depends on the specific mechanism of action of the molecule used. For instance, tianeptine, an approved antidepressant, is a mu-opioid receptor (MOR) agonist that acts specifically on the opioidergic system (Gassaway et al, 2014). On the one hand, a recent study conducted by Samuels et al. showed that the antidepressant- and opioid-like behavioural effects of tianeptine are mediated by its MOR agonism (Samuels et al., 2017). On the other hand, growing evidence suggests the possibility of acting on suicidal behavior through the opioidergic system (Lalanne et al, 2014; Olié et al., 2013). In addition, very low doses of sublingual buprenorphine (an opioid medication) have been associated with reduced SI in severely suicidal patients (Yovell et al., 2016). Thus, we hypothesized that tianeptine, through its MOR agonist action (Gassaway et al., 2014), may have a specific effect on SI in depressed patients compared with other antidepressants, such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) and tricyclic antidepressants (TCAs). To test this hypothesis, we investigated whether, compared with other antidepressants, tianeptine was associated with: 1) lower risk of SI worsening in the first

weeks following antidepressant treatment onset; 2) higher SI decrease, independently of the antidepressant response, at week 6 after treatment onset; and 3) lower depression scores and higher remission rates in suicidal patients with depression at week 6 after treatment onset.

MATERIAL AND METHODS

The full methodology is detailed in (Courtet et al., 2014; Lopez-Castroman et al., 2016). Briefly, participants were recruited from primary and psychiatric care clinical settings across France. A list of 3000 practitioners were contacted by mail and asked to participate in a short-term follow-up protocol. By the end of the study, 1186 clinicians (39.5%) had included at least one patient (a maximum of 5 was requested to avoid center effects) during a 3-month interval, patients for whom a new or different prescription of antidepressant had to be made for MDE. Each patient was followed for at least 6 weeks between the first and the second visit by the same practitioner. Finally, 4017 depressed adults outpatients to whom an antidepressant drug was prescribed were followed by those clinicians for 6 weeks (baseline and 6 weeks after treatment onset) throughout France. Patients with bipolar disorder, schizophrenia, primary substance misuse or primary organic disease were not included, as well as patients taking antipsychotics and mood stabilizers. All antidepressants (approved by the European Medicines Agency) were accepted, to reflect the usual clinical practice. All other concomitant treatments for current somatic problems or associated symptoms of depression (e.g., sleep and agitation) were permitted, based on clinical judgment. For instance, anxiolytics, antipsychotics and/or hypnotics could be prescribed concomitantly with the antidepressant drug or added during the follow-up visits, as needed. A French research ethics committee approved the study protocol. All participants signed a written informed consent before entering the study.

Depression severity was assessed with the patient-administered Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) at baseline and week 6. Most factor analyses found a two-factor

solution in accordance with the Anxiety (HADS-A) and Depression (HADS-D) subscales. SI was assessed with the 9-item Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Hopelessness Scale, completed by patients at baseline, week 1, 2 and 6. A single suicide item from a depression rating scale, either clinician-rated or self-reported, proved to be a valid approach to assess SI when compared with Beck's scale (Desseilles et al., 2012). This method was used in large clinical studies such as the STAR*D (Zisook et al., 2009) and also in more recent studies (Bernert et al., 2017). SI worsening was defined by an increase of at least one point in the MADRS item score corresponding to SI (MADRS-SI) during the follow-up in comparison to baseline. SI improvement was defined as a reduction to a MADRS-SI score <2 at week 6 in patients with MADRS-SI score ≥ 2 at baseline. Remission of depression was defined by a HADS-D score ≤ 7 at week 6 in patients with HADS-D score >7 at baseline. Baseline sociodemographic and clinical variables associated with the outcome ($p < 0.15$) were included in the logistic regression models to estimate the adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for antidepressant classes on suicidal/depressive features (model 1 of the table 1 and table 2). ORs evaluated the strength of the associations between antidepressant class variable and suicidal/depressive features. The global p-value was calculated using the Wald test obtained from the logistic regression. Tianeptine was chosen as reference in the models because it was the most frequently prescribed antidepressant drug. HADS score changes during the follow-up period were assessed using linear regression models in relation with the antidepressant classes. The significance level was set at $P < 0.05$. Analyses were performed using the SAS statistical software (version 9.4; SAS Inc. Cary, NC).

RESULTS

The study sample consisted of 4017 patients at baseline and assessed at 6 weeks with a mean age of 47.16 years (SD=13.90) among whom 64.0% were women. The mean duration of the current major depressive episode (MDE) was 7.38 weeks (SD=9.03), with a mean age at onset of 39.13 years (SD=14.21). This was the first MDE for 44.4% (n=1785) of patients, whereas 14.4% (n=577) reported at least three previous MDEs. Overall, 18.9% (n=760) of patients had a lifetime history of suicide attempt. Moreover, 78.6% (n=3157) of patients had SI (MADRS-SI $\geq$ 2) at baseline and 9.9% (n=397) of patients experienced SI worsening during the 6-week follow-up period. Concerning the antidepressant classes, 83.8% (n=3367) of patients took tianeptine, 8.9% (n=359) SSRIs, 5.9% (n=238) SNRIs, and 1.3% (n=53) TCAs.

The risk of SI worsening during follow-up was different according to the 4 classes of antidepressant with a significant higher risk in patients on SNRIs, SSRIs and TCAs compared with patients on tianeptine (global $p < 0.0001$) (Table 1, model 0). This increased risk remained significant for SNRIs and TCAs, but not for SSRIs, after adjustment for potential clinical confounding factors associated with SI occurrence (listed in Table 1, model 1).

Among the patients with SI at baseline (MADRS-SI score $\geq$ 2), SI improvement at week 6 (MADRS-SI score $<$ 2) was significantly less frequent among those on TCAs (OR=2.38, 95% CI=[1.25;4.54]) than on tianeptine, even after adjustment for potential confounding factors (sex, age, marital status, study level, duration of depressive episode, number of depressive episodes, lifetime suicide attempt, change of antidepressant prescription, baseline HADS-D and HADS-A scores) (Table 2).

A significant association was observed between the type of antidepressant prescribed at baseline and depression remission at week 6 (global $p = 0.003$). Particularly, patients on TCAs

were less likely to attain remission compared with those on tianeptine. The chance of remission was also significantly reduced in patients with a history of SA or with SI at baseline ($p < 0.0001$ for both comparisons). These results remained unchanged after adjustment for the type of antidepressant treatment and the potential confounding variables listed in Table 3 (model 1). No significant interaction was found between the antidepressant class and SA or SI concerning the chance of remission.

DISCUSSION

As hypothesized, tianeptine use is associated with lower risk of SI worsening compared with SNRIs and TCAs in the first 6 weeks of antidepressant treatment. However, the differences between tianeptine and SSRIs are no longer significant when adjusted for potential confounding factors. Moreover, compared with tianeptine, only TCAs are associated with lower SI improvement and lower remission rates at the end of the follow-up period. However, these results should be considered with caution due to the possible lack of statistical power in the TCA analyses. Moreover, this was a naturalistic study and therefore, a prescription bias cannot be dismissed. Patients on TCAs could have had particularly resistant or severe depression. Another limitation of this study is that SI was assessed only by an item of scale rather than with a dedicated instrument assessing suicidal ideation or suicide risk.

Reduced risk of SI worsening after tianeptine treatment initiation may rely on its mechanism of action. We formulate two potential hypotheses. First, since tianeptine has no direct action on dopaminergic and serotonergic systems, we can suppose that it does not modify impulsivity, a strong predictor of suicidal intent. Inversely, other antidepressants (SNRIs, SSRI, and TCAs) may increase impulsivity by their mechanisms of action, e.g. the stimulation of dopaminergic and serotonergic systems (Baldessarini et al., 2005). Impulsive

traits are associated with suicidal behavior even after adjustment for diagnosis, anxiety, depression severity and sociodemographic variables (Pompili et al., 2008). Second, tianeptine might act on suicidal behavior through an action on opioid system. Indeed, tianeptine act on the opioidergic system by its mu agonism and some studies suggest a role of opioidergic system in suicidal behavior and depression. Both hypotheses may explain why SI worsening is less frequent with tianeptine compared to other antidepressants.

A recent study by Hsu et al. showed an alteration of endogenous opioid activity with a decrease in MOR activation in patients with major depressive disorder (Hsu et al., 2015). Moreover, some post-mortem studies have detected a significantly higher MOR density in frontal cortex and caudate nucleus of suicide victims in comparison with controls (Gabilondo et al, 1995; Zalsman et al., 2005), possibly related to a compensatory mechanism. Finally, a randomized controlled trial (Yovell et al., 2016) showed significant reduction of both SI and depressive symptomatology in suicidal patients who received adjunctive ultra-low doses of buprenorphine, a partial mu agonist and kappa antagonist, compared with placebo. We can also hypothesize that the mu agonism of tianeptine reduces the frequency of SI worsening compared to other antidepressants. However, our study does not allow discerning the mechanism leading to this reduction. Further studies are thus needed.

To conclude, our results highlight a potential interest of opioid agonists to reduce the risk of worsening of suicidal ideation at antidepressant initiation. Despite the limitations due to the naturalistic nature of the study, the limited statistical power and the impossibility to rule out a prescription bias, we provide initial evidence that tianeptine may cause SI worsening less often than other antidepressants. To confirm this finding, the effect of tianeptine on SI and other opioid molecules should be studied in clinical trials. While we wait for new

treatments, this study also suggests that the worsening of SI might depend on the type of antidepressant.

ACKNOWLEDGEMENTS

The present work was supported by a research grant from Servier, who had no involvement in the design, organization, analysis, or preparation for publication of the study. Philip Gorwood has received honoraria from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lundbeck, and Servier. Philippe Courtet has received honoraria from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lundbeck, and Servier. Sébastien Guillaume has received honoraria or research or educational conference grants from Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Servier, Lundbeck, AstraZeneca and Janssen.

Table 1: Association between antidepressant intake and suicidal ideation changes between baseline and week 6 of treatment.

Suicidal ideation worsening								
	<i>No</i>		<i>Yes</i>		<i>Model 0</i>		<i>Model 1</i>	
	<i>N=3620</i>		<i>N=397</i>					
<i>Variable</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR [95% CI]</i>	<i>Global P-value</i>	<i>OR [95% CI]</i>	<i>Global P-value</i>
Antidepressant class						<0.0001 ⁽¹⁾		<0.0001 ⁽¹⁾
SNRIs	202	5.58	36	9.07	1.84 [1.26; 2.67]		1.78 [1.19; 2.67]	
SSRIs	313	8.65	46	11.59	1.51 [1.09; 2.11]		1.38 [0.96; 1.98]	
TCAs	36	0.99	17	4.28	4.86 [2.70; 8.76]		4.52 [2.44; 8.38]	
Tianeptine	3069	84.78	298	75.06	1		1	

Model 0: unadjusted association

Model 1: adjusted for number of major depression episodes, alcohol use disorders, lifetime suicide attempt, change of antidepressant prescription, baseline suicidal ideation (MADRS), baseline HADS-D and Hopelessness Scale scores.

SNRIs: serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs: tricyclic antidepressants

⁽¹⁾ The global-p-value less than 0.05 means that the 4 odds-ratios corresponding to the 4 classes of the antidepressant variable are globally different.

Table 2: Association between antidepressant intake and decrease of the MADRS-SI score at week 6 compared with baseline

MADRS-SI <2 at week 6								
		<i>Yes</i> <i>N=2361</i>		<i>No</i> <i>N=737</i>		<i>Model 0</i>	<i>Model 1</i>	
<i>Variable</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR [95% CI]</i>	<i>Global P-value</i>	<i>OR [95% CI]</i>	<i>Global P-value</i>
Antidepressant class						0.0002 ⁽¹⁾		0.02 ⁽¹⁾
SNRIs	137	5.80	67	9.09	1.69 [1.24;2.29]		1.34 [0.97;1.86]	
SSRIs	202	8.56	72	9.77	1.23 [0.92;1.69]		1.17 [0.87;1.57]	
TCAs	24	1.02	18	2.44	2.58 [1.39;4.79]		2.38 [1.25;4.54]	
Tianeptine	1998	84.63	580	78.70	1		1	

Model 0: unadjusted association

Model 1: adjusted for sex, age, marital status, study level, duration of depression, number of depressive episodes, change of antidepressant prescription, lifetime suicide attempt, baseline HADS-D, HADS-A and Hopelessness Scale scores.

SNRIs: serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs: tricyclic antidepressant

⁽¹⁾ The global-p-value less than 0.05 means that the 4 odds-ratios corresponding to the 4 classes of the antidepressant variable are globally different.

Table 3: Antidepressant class, suicidal characteristics and remission status (HADS-D ≤ 7) after six weeks of treatment in outpatients with depression (HADS-D > 7) at baseline

Variable	No remission N=1979		Remission N=1966		Model 0		Model 1	
	n	%	n	%	OR [95% CI]	P-value	OR [95% CI]	P-value
Antidepressants						0.003 ⁽¹⁾		
SNRIs	129	6.52	107	5.44	0.82 [0.63; 1.07]			
SSRIs	171	8.64	187	9.51	1.08 [0.87; 1.35]			
TCAs	38	1.92	13	0.66	0.34 [0.18; 0.64]			
Tianeptine	1641	82.92	1659	84.38	1			
History of SA	458	23.14	296	15.06	0.59 [0.50; 0.69]	<0.0001	0.73 [0.61; 0.87]	0.0006
SI ≥ 2	1629	82.31	1503	76.45	0.70 [0.60; 0.81]	<0.0001	0.82 [0.69; 0.96]	0.0169
SI ≥ 4	539	27.24	353	17.96	0.58 [0.50; 0.68]	<0.0001	0.70 [0.59; 0.83]	<.0001
SI score ⁽²⁾	2.60 (1.25)		2.34 (1.15)		0.83 [0.79; 0.88]	<0.0001	0.89 [0.84; 0.95]	0.0001

⁽¹⁾ The global-p-value less than 0.05 means that the 4 odds-ratios corresponding to the 4 classes of the antidepressant variable are globally different.

⁽²⁾ SI score was expressed as the mean and standard deviation

Model 0: unadjusted association

Model 1: adjusted for antidepressant intake, age, marital status, study level, depression duration, number of depressive episodes, change of antidepressant prescription, alcohol use disorders, lifetime suicide attempt, baseline HADS-D, HADS-A and Hopelessness Scale scores.

SA: suicide attempt; SI: suicidal ideation; SNRIs: serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs: tricyclic antidepressants.

REFERENCES

- Arroll, B., Elley, C. R., Fishman, T., Goodyear-Smith, F. A., Kenealy, T., Blashki, G., ... Macgillivray, S. (2009). Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD007954. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007954>
- Baldessarini, R.J., Pompili, M., Tondo, L., Tsapakis, E., Soldani, F., Faedda, G.L., Hennen, J. (2005). Antidepressants and suicidal behavior: are we hurting or helping? *Clinical Neuropsychiatry*, 2, 1, 73-75 http://www.clinicalneuropsychiatry.org/pdf/10_baldessarini.pdf
- Bernert, R. A., Luckenbaugh, D. A., Duncan, W. C., Iwata, N. G., Ballard, E. D., & Zarate, C. A. (2017). Sleep architecture parameters as a putative biomarker of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 208, 309-315. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.050>
- Courtet, P., Lopez-Castroman, J., Jaussent, I., & Gorwood, P. A. P. M. (2014). Antidepressant dosage and suicidal ideation. *JAMA Internal Medicine*, 174(11), 1863-1865. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4509>
- Desseilles, M., Perroud, N., Guillaume, S., Jaussent, I., Genty, C., Malafosse, A., & Courtet, P. (2012). Is it valid to measure suicidal ideation by depression rating scales? *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 398-404. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.013>
- Gabilondo, A. M., Meana, J. J., & García-Sevilla, J. A. (1995). Increased density of mu-opioid receptors in the postmortem brain of suicide victims. *Brain Research*, 682(1-2), 245-250.
- Gassaway, M. M., Rives, M.-L., Kruegel, A. C., Javitch, J. A., & Sames, D. (2014). The atypical antidepressant and neurorestorative agent tianeptine is a μ -opioid receptor agonist. *Translational Psychiatry*, 4, e411. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.30>
- Greden, J. F. (2001). The burden of recurrent depression: causes, consequences, and future prospects. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 22, 5-9.
- Hsu, D. T., Sanford, B. J., Meyers, K. K., Love, T. M., Hazlett, K. E., Walker, S. J., ... Zubietta, J.-K. (2015). It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 20(2), 193-200. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.185>
- Lalanne, L., Ayranci, G., Kieffer, B. L., & Lutz, P.-E. (2014). The kappa opioid receptor: from addiction to depression, and back. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 170. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00170>
- Lopez-Castroman, J., Jaussent, I., Gorwood, P., & Courtet, P. (2016). SUICIDAL DEPRESSED PATIENTS RESPOND LESS WELL TO ANTIDEPRESSANTS IN THE SHORT TERM. *Depression and Anxiety*, 33(6), 483-494. <https://doi.org/10.1002/da.22473>
- Olié, E., Courtet, P., Poulain, V., Guillaume, S., Ritchie, K., & Artero, S. (2013). History of suicidal behaviour and analgesic use in community-dwelling elderly. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(5), 341-343. <https://doi.org/10.1159/000350504>
- Pompili, M., Baldessarini, R. J., Tondo, L., Innamorati, M., Tatarelli, R., Girardi, P., & De Pisa, E. (2010). Response to intravenous antidepressant treatment by suicidal vs.

- nonsuicidal depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 122(1-2), 154-158.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.07.018>
- Pompili, M., Innamorati, M., Raja, M., Falcone, I., Ducci, G., Angeletti, G., ... De Pisa, E. (2008). Suicide risk in depression and bipolar disorder: Do impulsiveness-aggressiveness and pharmacotherapy predict suicidal intent? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(1), 247-255.
- Samuels, B. A., Nautiyal, K. M., Kruegel, A. C., Levinstein, M. R., Magalong, V. M., Gassaway, M. M., ... Hen, R. (2017). The Behavioral Effects of the Antidepressant Tianeptine Require the Mu-Opioid Receptor. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(10), 2052-2063. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.60>
- Yovell, Y., Bar, G., Mashiah, M., Baruch, Y., Briskman, I., Asherov, J., ... Panksepp, J. (2016). Ultra-Low-Dose Buprenorphine as a Time-Limited Treatment for Severe Suicidal Ideation: A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*, 173(5), 491-498. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040535>
- Zalsman, G., Molcho, A., Huang, Y., Dwork, A., Li, S., & Mann, J. J. (2005). Postmortem mu-opioid receptor binding in suicide victims and controls. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 112(7), 949-954.
<https://doi.org/10.1007/s00702-004-0239-3>
- Zisook, S., Trivedi, M. H., Warden, D., Lebowitz, B., Thase, M. E., Stewart, J. W., ... Rush, A. J. (2009). Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an examination of citalopram in the STAR*D study. *Journal of Affective Disorders*, 117(1-2), 63-73.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.002>

Cette étude a été réalisée sur la cohorte LUEUR. Il s'agit d'une cohorte d'environ 4000 patients souffrant d'un EDM et recrutés par un psychiatre ou un médecin généraliste lors de l'instauration ou du changement d'un traitement antidépresseur et ce à travers toute la France. Les quatre classes d'antidépresseurs reçus étaient : INSRS, ISRS, antidépresseurs tricycliques (ATC) et Tianeptine. Les patients ont été suivis pendant 6 semaines avec des hétéro-questionnaires à l'inclusion et à la fin des 6 semaines ainsi que des auto-questionnaires à l'inclusion, à J15, à J30 et à 6 semaines. Nous avons voulu comparer l'aggravation des IS au cours des 6 semaines, l'amélioration des IS ainsi que la rémission de la dépression en fonction du type d'antidépresseur reçu. Le principal résultat qui ressort de cette étude montre que l'aggravation des IS est significativement moins importante chez les patients sous Tianeptine comparé aux patients sous INSRS et sous ATC. Les deux hypothèses émises concernant ce résultat sont liées au mécanisme d'action de la tianeptine. Effectivement, jusqu'à récemment son mécanisme restait inconnu. Sa structure étant proche de celle des ATC la pensée générale était qu'elle avait un mécanisme d'action similaire à ceux-ci. Néanmoins, depuis quelques années, il a été montré que la tianeptine était en réalité un agoniste du récepteur mu et qu'elle agit uniquement sur ce récepteur (Gassaway et al., 2014). Par conséquent, contrairement aux autres antidépresseurs, la tianeptine n'agit pas directement sur les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques. De ce fait, celle-ci n'a pas une action directe sur l'impulsivité, qui est un prédicteur du comportement suicidaire (Pompili et al., 2008). De plus, de par son action sur le système opioïdérique, elle éviterait l'aggravation d'IS. Effectivement, de plus en plus d'études montrent l'implication de ce système dans la physiopathologie des comportements suicidaires (Lalanne et al., 2014; Olié et al., 2013) et donc l'intérêt d'agir sur ce système afin de diminuer les risques suicidaires (Nous aborderons plus en détail l'implication du système opioïdérique dans les TCS dans la partie suivante concernant les facteurs de risques génétiques d'émergence/aggravation des IS). Ces deux hypothèses peuvent donc expliquer les

résultats retrouvés dans cette étude. Cependant, ici, la tianeptine n'améliore pas plus les IS ni la rémission de la dépression par rapport aux autres antidépresseurs (excepté pour les ATC mais ceci est à prendre avec précaution au vu du nombre de sujets sous ATC et au biais de prescription lié au design de l'étude). Concernant la rémission de la dépression, cela peut être dû au fait que la tianeptine agit uniquement sur le récepteur mu. Or, d'après des études récentes c'est l'action sur le récepteur kappa du système opioïdergique qui pourrait améliorer la rémission de la dépression (Falcon et al., 2016a). Enfin, en ce qui concerne l'amélioration des IS ce résultat peut paraître surprenant, notamment au vu des résultats observés lors d'un essai randomisé contrôlé avec de la buprénorphine (agoniste mu et antagoniste kappa) au cours duquel les IS des patients diminuaient significativement avec des doses minimales de celle-ci. Toutefois, il est possible d'émettre l'hypothèse que la tianeptine puisse être moins affine pour le récepteur mu par rapport à la buprénorphine. Dans ce cas, la tianeptine activerait moins le système opioïdergique par rapport à la buprénorphine.

Notre étude, au vu de son design, ne permet pas de conclure quant aux hypothèses émises. Malgré cela, elle permet tout de même de mettre en évidence l'intérêt potentiel des agonistes opioïdergiques pour réduire le risque d'aggravation des IS lors de l'initiation d'un traitement antidépresseur. De plus, cette étude fournit des preuves initiales quant à l'aggravation moindre des IS avec la tianeptine comparée à d'autres antidépresseurs. Pour confirmer ces résultats, l'effet de la tianeptine sur les IS ainsi que d'autres agonistes opioïdergiques devrait être étudié lors d'essais cliniques. En attendant de nouveaux traitements, cette étude suggère également que l'aggravation des IS pourrait dépendre du type d'antidépresseur.

D) Facteurs de risques génétiques

1) Données de la littérature

Il existe actuellement très peu d'études sur les facteurs de risques génétiques de ce phénomène. De plus, on retrouve la même problématique que dans les études sur les facteurs de risques sociodémographiques et cliniques concernant la définition du phénotype d'émergence/aggravation des IS. En annexe 3, il s'agit d'un tableau comparatif des définitions d'émergence/aggravation des IS ainsi que des gènes étudiés dans les études existantes. Néanmoins, il existe 4 Genome-Wide Association Study (GWAS) sur le sujet.

La première étude génétique de ce phénomène, réalisée par Perlis et al en 2007, s'est intéressée aux SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) se trouvant sur le gène *CREB1*. Ce gène code pour une protéine du même nom qui est un facteur de transcription. Une fois phosphorylée par plusieurs protéines kinases, celle-ci induit la transcription de gènes en réponse à la stimulation hormonale de la voie de l'AMPC (cf annexe 4 : tableau récapitulatif des localisations et fonctions des gènes d'intérêts des différentes études). Des études sur cette protéine ont montré qu'elle était impliquée dans la réponse aux antidépresseurs, la dépression et le suicide (Hettema et al., 2009). Notamment une étude post-mortem sur des patients suicidés montrant une diminution de l'expression de cette protéine (Dwivedi et al., 2003). Dans l'étude menée par Perlis et al, ils ont trouvé deux SNPs de ce gène (rs4675690 et rs7569963) associés avec l'émergence d'IS au cours du traitement antidépresseurs chez les hommes uniquement (Perlis et al., 2007). La seconde étude, réalisée sur la même cohorte de patients (STAR*D), mais avec une définition différente du phénotype, s'est intéressée aux gènes des voies glutamatergique, noradrénergique, sérotoninergique, dopaminergique et à des gènes codant pour des neurotrophines, qui sont différentes voies connues pour avoir une implication dans les comportements suicidaires. Ils ont screené en tout 768 SNPs de 68 gènes. Ils ont retrouvé une association significative entre un SNP du gène *GRIK2* (rs2518224) et un

SNP du gène *GRIA3* (rs4825476) avec l'émergence d'IS au cours du traitement antidépresseur (Laje et al., 2007). Ces gènes codent pour des récepteurs au glutamate (cf. annexe 4). Celui-ci est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central et est impliqué directement ou indirectement dans différentes fonctions du cerveau telles que la cognition, la mémoire, l'apprentissage et la régulation de l'humeur (Fonnum, 1984). En outre, des études ont mis en évidence une implication du système glutamatergique dans les conduites suicidaires (Yin et al., 2016c). Il apparaît donc d'autant plus intéressant d'avoir retrouvé un lien significatif entre des SNPs des gènes *GRIK2* et *GRIA3* et l'émergence d'IS au cours du traitement. Dans cette optique, une autre étude menée cette fois-ci par Menke et al sur la cohorte de l'étude MARS (Munich Antidepressant Response Signature Study) s'est intéressée plus particulièrement aux SNPs de ces deux gènes. Ils ont génotypés 112 SNPs de *GRIK2* et 17 SNPs de *GRIA3*. Leurs résultats montrent une association significative entre 15 SNPs de *GRIK2* et l'émergence d'IS (néanmoins ils n'ont pas retrouvé l'association pour le même SNP que l'étude précédente certainement due à une définition différente de l'émergence d'IS et au fait que le génotype associé est très rare aboutissant certainement à un manque de puissance) et une association entre le même SNP de *GRIA3* que l'étude précédente et l'émergence d'IS (Menke et al., 2008). Par la suite, une étude sur la cohorte du projet GENDEP a mis en évidence une association significative entre l'émergence d'IS et des SNPs des gènes *BDNF*, *ADRA2A* et *NTRK2* (Perroud et al., 2009a). Le gène *BDNF* code pour la protéine du même nom qui fait partie de la famille des neurotrophines (avec le NGF) et est un facteur de croissance nécessaire à la survie et à la réparation neuronale. Le gène *NTRK2*, quant à lui, code pour le récepteur au BDNF. Enfin le gène *ADRA2A* code pour un récepteur adrénergique (sous-type $\alpha 2A$). Il existe donc un lien entre les neurotrophines et l'émergence d'IS ainsi qu'entre le système adrénergique et l'émergence d'IS qui sont des voies déjà connues pour leur implication dans les comportements suicidaires (Escribá et al., 2004; Sher,

2011). Une autre étude, plus récente, s'est concentrée sur des SNPs des gènes *BDNF* et *NTRK2* et l'aggravation des IS, et a montré une association significative entre un SNP du gène *NTRK2* et l'aggravation d'IS (Voegeli et al., 2016). Cette étude supporte donc l'implication de ce gène dans l'émergence/aggravation des IS. Concernant les populations particulières (adolescents, personnes âgées...), une seule étude génétique a été réalisée chez les adolescents (12-18 ans) à partir de la cohorte TORDIA. Celle-ci a consisté aux génotypages de différents SNPs de 14 gènes impliqués dans différents systèmes (Sérotoninergiques, Adrénergiques...). Ils ont retrouvé une association significatives entre deux SNPs du gène *FKBP5* et la survenue d'événements suicidaires au cours du suivi (aggravation IS, TS...). Ce gène code pour une protéine responsable, entre autres, d'une diminution de la sensibilité du récepteur aux glucocorticoïdes aux effets des corticostéroïdes (Scammell et al., 2003) et a donc un impact sur le fonctionnement de l'axe HPA (Hypothalamo-hypophyso-surrénalien) connue pour être impliqué dans la physiopathologie des conduites suicidaires.

Enfin les GWAS ont permis de mettre en évidence 5 gènes d'intérêts dans l'émergence/aggravation des IS : *PAPLN*, *IL28RA*, *GDA*, *ANXA2* et *TPH2* (Laje et al., 2009; Menke et al., 2012; Musil et al., 2013; Perroud et al., 2012). Ces gènes interviennent dans différentes voies sur lesquelles jouent les antidépresseurs : la voie sérotoninergique (*TPH2*), la voie de l'axe HPA (*IL28RA*) et la voie glutamatergique (*GDA*) mais aussi d'autres nouvelles voies (*PAPLN* et *ANXA2*). Afin de confirmer tous ces résultats, il serait nécessaire de répliquer ces analyses sur des cohortes importantes de patients et en ayant une définition commune du phénotype d'émergence/aggravation des IS. L'ensemble de ces études de génétiques ont été réalisées sur des voies connues pour être impliquées dans les conduites suicidaires mais il n'existe pas, à ce jour, d'études sur les « nouvelles » voies potentiellement

impliquées dans les conduites suicidaires. C'est le cas pour le gène *SKA2* ainsi que pour les gènes du système opioïdérique.

2) Nouvelles voies d'intérêts

Le gène *SKA2* pourrait être impliqué dans la physiopathologie des conduites suicidaires, notamment un de ces SNP, le SNP rs7208505, situé dans la région 3' UTR. Ce gène code pour la protéine du même nom qui fait partie du complexe SKA. Ce complexe, nécessaire à la mitose, permet l'attachement du microtubule au kinétochore (Jeyaprakash et al., 2012). De plus, SKA2 interagirait avec le récepteur aux glucocorticoïdes et aurait donc un impact sur l'axe HPA (Rice et al., 2008). L'allèle dominant du SNP rs7208505 est A (fréquence de 55%), et l'allèle récessif est G (fréquence de 45%). La présence de l'allèle G aboutit à la formation d'un îlot CpG pouvant induire ou non la méthylation de cette partie du gène. La méthylation de ce gène conduit à une diminution de l'expression de la protéine SKA2. Une première étude menée par Guintivano et al. a montré que les variations génétiques et épigénétiques de *SKA2* étaient associées avec les conduites suicidaires (Guintivano et al., 2014). Par la suite, plusieurs autres études ont corroboré cette hypothèse en montrant que la méthylation du gène SKA2 était associée à des TS et IS actuelles ainsi qu'à une diminution de l'expression de la protéine SKA2, associée à une diminution de l'épaisseur du cortex préfrontal chez des victimes de suicides (Kaminsky et al., 2015; Naomi Sadeh et al., 2016; N. Sadeh et al., 2016b).

Concernant le système opioïdérique, de plus en plus d'études montrent une implication potentielle de ce système dans les conduites suicidaires. Effectivement, des études ont montré une diminution significative des taux d'endorphines chez les patients souffrant d'un EDM (Ehrich et al., 2015). Qui plus est, une augmentation du risque suicidaire et des taux de suicides ont été observés chez des patients recevant de fortes doses d'opioïdes ainsi

qu'une tendance à une plus forte consommation d'opioïdes chez les personnes à risque suicidaire ou avec des antécédents de TS (Calati et al., 2017; Ilgen et al., 2016; Olié et al., 2013; Scherrer et al., 2015). De plus, une étude récente de Hsu et al. a montré une altération de l'activité opioïde endogène avec une diminution de l'activation de MOR (Récepteur aux opioïdes mu) chez les patients souffrant d'un EDM (Hsu et al., 2015). D'autres études, celles-ci post-mortem, ont détecté une densité de MOR significativement plus élevée dans le cortex frontal et le noyau caudé des victimes de suicide par rapport aux témoins (Gabilondo et al., 1995; Zalsman et al., 2005), possiblement liée à un mécanisme compensatoire. Enfin, un essai contrôlé randomisé (Yovell et al., 2016) a montré une réduction significative des IS et de la symptomatologie dépressive chez les patients suicidaires ayant reçu des doses ultra-faibles de buprénorphine, un agoniste mu partiel et un antagoniste kappa, par rapport au placebo. L'hypothèse émise concernant la buprénorphine, est que son effet « anti-suicidaire » proviendrait de son agonisme mu et son effet antidépresseur de son antagonisme kappa (Falcon et al., 2016a). Dans cette optique, un autre essai randomisé contrôlé a été réalisé chez des patients dépressifs afin de comparer un mélange de buprénorphine/samidorphan (un antagoniste mu) à un placebo. Les patients prenant le mélange buprénorphine/samidorphan ont montré une amélioration significative de leur dépression en comparaison à ceux recevant un placebo (Fava et al., 2016) ce qui soutient l'hypothèse émise précédemment.

Tous ces éléments, nous ont conduits à nous intéresser à la fois à des SNPs des gènes *OPRM1* et *OPRK1*, dans une première étude, puis au SNP rs7208505 du gène *SKA2*, dans une seconde étude, et à identifier un lien possible entre ces SNPs et l'émergence/aggravation des IS.

Ces deux études ont été réalisées sur la cohorte GENESE. Il s'agit d'une cohorte d'environ 5000 patients souffrant d'un EDM, recrutés à travers toute la France et pour lesquels ont été instaurés ou changés un traitement antidépresseur par de la tianeptine. Ces patients ont été suivis pendant 6 semaines. Des hétéro-questionnaires ont été réalisés à l'inclusion et à la fin de l'étude ainsi que des auto-questionnaires réalisés à l'inclusion, à J15, à J30 et à 6 semaines.

Pour la première étude nous nous sommes intéressés à l'association entre l'émergence/aggravation des IS et deux SNPs du système opioïdérique (rs1799971 (aussi connu sous le nom de A118G) du gène *OPRM1* et rs105660 aussi connu sous le nom de 36 G>T) du gène *OPRK1*).

Polymorphisms of opioidergic system and emergence or aggravation of suicidal ideation at antidepressant onset in a large naturalistic cohort of MDD patients

B Nobile, Msc^{1*}, N Ramoz, PhD², I Jaussent, PhD¹, Ph Gorwood, MD, PhD², E Olié, MD, PhD^{1,3,4}, J Lopez Castroman, MD, PhD^{1,5}, S Guillaume MD, PhD^{1,3,4}, Ph Courtet MD, PhD^{1,3,4}

¹ INSERM, U1061, Neuropsychiatry, Montpellier, France; University Montpellier, Montpellier

² Inserm U894, Centre of Psychiatry and Neuroscience, Université Sorbonne Paris Cité, Paris, France

³ Department of Emergency Psychiatry and Post-Acute Care, CHU Montpellier, France

⁴ FondaMental Foundation, France

⁵ Department of Psychiatry, CHU Nîmes, Nîmes, France

*Corresponding author

Bénédicte Nobile, Msc, Pharmacy resident

Inserm-U1061

Hôpital La Colombière

39, avenue Charles Flahault, BP 34493

34093 Montpellier cedex 5

FRANCE

Phone: (33) 4 99 61 45 60

Fax: (33) 4 99 61 45 79

E-mail: benedicte.nobile@gmail.com

ABSTRACT

Few studies have explored the pharmacogenomics of treatment emergent suicidal ideation (TESI). Given the growing body of evidence connecting the opioidergic system with suicidal behavior, we decided to examine the relationship between two genetic polymorphisms in the opioidergic system and TESI in a sample of 3566 adult depressed outpatients. General practitioners and psychiatrists throughout France followed participants for 6 weeks after an initial prescription of tianeptine, an antidepressant treatment with mu agonism. Suicidal ideation was assessed with the 10-item Montgomery-Asberg Depression Rating Scale at baseline, and after 2 weeks, 3 weeks and 6 weeks. We analysed rs1799971 from the *OPRM1* gene and rs105660 from the *OPRK1* gene. We found a significant association between AA genotype of Single Nucleotide Polymorphism rs1799971 and TESI even after adjustment for potential cofounders (OR=1.93, 95% CI=[1.07;3.49]; *p-value*=0.03). On the other hand there were no significant associations between rs1799971 and rs105660 with worsening of suicidal ideation or lifetime suicide attempts. Nevertheless, our results suggest a possible involvement of opioidergic system in TESI.

INTRODUCTION

With a suicide every 40 minutes in France, suicide is a major public health problem (Olié and Courtet, 2017). The leading cause of suicide and suicide attempts is depression (Seemüller et al., 2009). Indeed, 40 to 80% of suicide attempts are directly linked to depressive episodes (Greden, 2001) and suicide rates range from 5 to 20% among depressed patients (Courtet and Olié, 2014). Antidepressants are the best treatment for severe depressed patients but they are questioned by a controversy. Yet, since 1990 an international controversy began about antidepressants use and treatment emergence or worsening of suicidal ideation (TESI and TWOSI) especially after a publication who described 6 patients who developed suicidal behavior under fluoxetine (Teicher et al., 1990). This controversy conducts regulatory bodies to prompt warning about antidepressants use. Finding biomarkers associated to TESI and TWOSI may help to prevent suicidal acts among depressed patients.

So far we know little about the physiopathological mechanisms leading to suicidal ideation (SI) during antidepressant treatment. For one reason, TESI and TWOSI appear only in 10 to 20% of clinical samples (Perroud et al., 2009b), mostly during the first 5 weeks of treatment (Perlis et al., 2007a; Rucci et al., 2011). Some studies have identified socio-demographic and clinical risk factors associated to TESI and TWOSI (i.e. pre-adult onset of depression, gender, depression severity, physical pain...) (Courtet et al., 2014a; Lopez-Castroman et al., 2016; Perlis et al., 2007a; Perroud et al., 2009b; Seemüller et al., 2009; Zisook et al., 2009). Several large naturalistic studies investigated candidate genes. They reported associations with genes involved in the neurotrophic and synaptic plasticity systems (*BDNF*, *NTRK2*, and *CREB1*) (Perlis et al., 2007b; Perroud et al., 2009a; Voegeli et al., 2016), noradrenergic system (*ADRA2A*) (Perroud et al., 2009a), glutamatergic system (*GRIA3*, *GRIK2* and *GDA*) (Laje et al., 2007; Menke et al., 2008; Perroud et al., 2012), the stress and inflammatory responses (*FKBP5* and *IL28RA*) (Brent et al., 2010; Laje et al.,

2009), and the synthesis of glycoproteins (PAPLN) (Laje et al., 2009). The associations persisted after controlling for treatment response, remission of depression, variations in antidepressant dose and use of hypnotic drugs or anxiolytic agents, thus supporting a specific association between treatment and suicidal events. Those genes have also been implicated in suicidal behavior or related phenotypes. Based on the few numbers of studies, it is difficult to draw firm scientific conclusions to date. Despite the very large cohort samples, the main methodological issues are the modest size of those studies, due to the rarity of this phenomenon (10 to 20% according to different studies) and the variability in defining TESI. Four GWAS from these cohorts have been published but again, they investigated relatively small samples that lacked the power to detect effects other than major gene effects (Laje et al., 2009; Menke et al., 2008; Musil et al., 2013; Perroud et al., 2012).

On the other hand, there is growing evidence suggesting an implication of opioidergic system in the physiopathology of suicidal behavior. Patients using high doses of opioids seem to be more inclined to have SI and attempt suicide (Calati et al., 2017; Ilgen et al., 2016; Olié et al., 2013; Scherrer et al., 2015). Others studies found low levels of endorphin and mu opioid receptor (MOR) activation in patients presenting a major depressive episode (MDE) (Ehrich et al., 2015) (Hsu et al., 2015). In the same vein, post-mortem studies found an increase density of MOR in prefrontal cortex and nucleus caudate in brains of suicide victims, probably as a consequence of a compensatory mechanism (Gabilondo et al., 1995; Zalsman et al., 2005). Finally, a recent randomized control trial with suicidal patients demonstrated that very low doses of buprenorphine (a partial mu agonist and kappa antagonist) decreased significantly SI compared to placebo (Yovell et al., 2016). It has been hypothesized that buprenorphine has an “anti-suicidal” effect by its mu agonism and an antidepressant effect by its kappa antagonism (Falcon et al., 2016b). Of note, patients receiving tianeptine (a mu

agonist) were significantly less inclined to develop TWOSI than patients taking antidepressant from other classes (Nobile et al., 2018).

In this paper we aim to analyze the effect of two Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) from the opioidergic system on TESI and TWOSI: SNP rs1799971 (A118G) from the first exon of the gene *OPRM1* and rs105660 (36 G>T) from the gene *OPRK1*. The G allele of rs1799971 results on an amino acid change (N40D) that decreases MOR expression and has been associated with an increased sensitivity to social rejection and a higher risk to develop major depressive episode (MDE) after an adverse life event (Slavich et al., 2014). Secondly, rs105660 has been associated with opiate addiction and seems to be a functional polymorphism. Indeed, T allele was significantly associated with opiate addiction (Gerra et al., 2007). To our knowledge there are no studies about *OPRK1* polymorphisms and MDE or suicidal behavior. In this study, we aimed to analyze within a large population of patients with MDE, association between those SNPs and: 1) TESI, 2) TWOSI and 3) History of suicide attempts (SA).

MATERIAL AND METHODS

Participants and clinical assessment

GENESE is a large, prospective, naturalistic cohort of 3566 French outpatients diagnosed with MDE and treated with tianeptine. Dosage of tianeptine was chosen by general practitioners (GPs) and ranged between 12.5 and 37.5mg/d, according to prescription recommendations. Patients were followed for at least 6 weeks between the first and the second visit by the same practitioner. At the first visit, GPs or psychiatrists validated the diagnosis of MDE according to DSM-IV criteria. Non-inclusion criteria were: age under 18 years old, non-Caucasian ethnicity, alcohol and substance dependence, or any other psychiatric pathology from axis I other than current MDE.

Depression severity was assessed with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) at baseline and week 6 by GPs and at baseline, week 2, 4 and 6 by patients. Most factor analyses found a two-factor solution in accordance with the Anxiety (HADS-A) and Depression (HADS-D) subscales. SI was assessed with the 10-item Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), completed by patients at baseline, week 1, 2 and 6 and by GPs at baseline and at week 6. A single suicide item from a depression rating scale, either clinician-rated or self-reported, proved to be a valid approach to assess SI when compared with Beck's scale (Desseilles et al., 2012). This method was used in large clinical studies such as the STAR*D (Zisook et al., 2009) and also in more recent studies (Bernert et al., 2017).

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) selection

SNPs selection was made according to 2 criteria: 1) SNPs of opioidergic system that had been previously reported as associated either with suicide, depression or addiction, 2) minor allele frequencies above 5%. As said previously, two SNPs were chosen: rs1799971 from the gene *OPRM1* and rs105660 from the gene *OPRK1*. Hardy-Weinberg equilibrium was respected.

Genotyping

DNA was collected at baseline by buccal swab. Genotyping was performed using a 5' exonuclease assay (Taqman, Life Technologies). Assay products were run on an applied Biosystem 7900HT Fast Real-Time PCR System (Life Technologies).

Phenotype definitions of TESI and TWOSI

Only self-administered questionnaires were used for analyzes. TESI was defined by scoring 0 or 1 at MADRS item score corresponding to SI (MADRS-SI) at baseline and then superior or equal to two at least once during the follow-up (baseline, week 1, 2, 6). Non-TESI

patients were scoring 0 or 1 during all the follow-up (baseline, week 1, 2 and 6). SI worsening was defined by an increase of at least one point in the MADRS-SI during the follow-up in comparison to baseline. Remission of depression was defined by a HADS total score below eight at week 6 in patients with HADS total score >7 at baseline.

Statistics

Categorical variables were presented as percentages, and quantitative variables as means with standard deviation (SD). Demographic and clinical characteristics between non TESI and TESI patients were analyzed using a univariate logistic regression model. To study the association between genotype data and the groups of patients, logistic regression models were used to estimate the odds-ratios (OR) and their 95% confidence interval (95% CI). Baseline sociodemographic and clinical variables associated with TESI at $p < 0.10$ were included in the logistic regression models to estimate the adjusted OR and 95%CI. The same methodology was used for TWOSI and lifetime SA.

The significance level was set at $P < 0.05$. Analyses were performed using the SPSS statistical software (version 23.0.0.2; IBM SPSS Statistics for Windows. Armonk, NY: IBM Corp).

RESULTS

Patients' characteristics for TESI

The study sample of TESI group at baseline consisted of 496 patients with a mean age of 48.05 years (SD=14.75) of whom 38.7% were male.

SNPs association with TESI

One hundred and twelve patients met the criteria for TESI group and 384 for non-TESI group. Table 1 presents the socio-demographic and clinical data for both groups.

Patients from TESI group were significantly more likely to be men ($p=0.01$), have a lifetime SA ($p=0.04$), have benzodiazepines coprescription ($p=0.01$), have an alcohol abuse ($p=0.02$) and have a changing treatment ($p=0.05$). Subsequent analyses were adjusted for these factors.

Concerning SNP from *OPRM1*, rs1799971 (A118G), there was a trend for an association between AA genotype and TESI ($p\text{-value}=0.07$; model 0, table 2), even after adjustments for potential confounders ($p\text{-value}=0.07$; model 1, table 2). Moreover, when analysed by regrouped genotype there was a significant association between AA genotype and TESI (OR=1.90, 95% CI=[1.10;3.30]; $p\text{-value}=0.02$; model 0, table 2), this association remained significant after adjustments for potential confounders (OR=1.93, 95% CI=[1.07;3.49]; $p\text{-value}=0.03$, model 1, table 2). Allele A was significantly associated with TESI (OR=1.68, 95% CI=[1.04;2.72]; $p\text{-value}=0.04$; model 0, table 3) but this association did not remain significant after adjustment for potential confounders (OR=1.63, 95% CI=[0.97;2.72]; $p\text{-value}=0.07$; model 1, table 3).

Concerning the rs105660 (36 G>T) SNP of the *OPRK1* gene, analyses in three different genotypes were not possible due to the too small numbers of AA genotype in our sample (Table 2). Even when relying on a genotype-wise analysis, there was no significant association between this SNP and TESI (Table 2, model 0).

SNPs association with TWOSI, Lifetime SA

The study sample of TWOSI group consisted of 2528 patients with a mean age of 49 years (SD=14.65), 38.9% were male and the mean HAD baseline was 28.15 (SD=6.04). Three hundred and nineteen patients (12.6%) met criteria for TWOSI. Concerning lifetime SA, we analysed the whole cohort of patients which consisted of 3566 patients with a mean age of 49.30 years (SD=14.77), 37.8% were male and the mean HAD baseline was 27.88 (SD=6.10). Three hundred and twenty-two patients (11.8%) had a lifetime suicide attempts.

None of the SNP was significantly associated with TWOSI (Table 4, model 0) and Lifetime SA (Table 5, model 0).

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first to assess the association between polymorphisms from the opioidergic system and TESI in a large sample of outpatients with MDE. We found that SNP rs1799971 (A118G) from *OPRM1* was significantly associated with TESI, while it was neither associated with the lifetime history of SA. Surprisingly, it was the AA genotype which was associated with TESI. In previous studies, the minor allele (G) was associated with a higher sensitivity to social exclusion, social adversity and physical pain (Bonenberger et al., 2015a; Carver et al., 2016; Slavich et al., 2014). Moreover, this allele is associated with a significant decrease of MOR protein in brain (Y. Zhang et al., 2005). The effect of treatments with opioidergic action could partly explain this contradiction. Previous pharmacogenetic research on patients with alcohol use disorders under naltrexone (a mu antagonist) showed that G carriers responded better to treatment than A carriers (Berrettini, 2016). Analogously, G carriers in our study receiving the mu agonist tianeptine (Gassaway et al., 2014) were less inclined to develop TESI than A carriers. Thus, we can hypothesize that G carriers are more sensitive to medication acting on MOR than A carriers. Further studies are needed to understand this phenomenon.

Interestingly, we did not find any association between SNP rs105660 (36 G>T) from *OPRK1* and TESI or others outcomes of our study. This is certainly due to the too small numbers of patients with the AA or AC genotype in our samples.

There are some limitations in this study. The first one is the small size of our TESI group, despite the large sample size of the origin cohort, due to the rarity of this phenomenon. Furthermore, prevalence of TESI in our sample is about 3% which is lower than those

reported in literature (10-20%) (Perroud et al, 2009). One thing which could explain this is that GENESE is a naturalistic cohort with MDD outpatients, which possibly excludes hospitalized patients with the most severe depression symptoms, perhaps more inclined to develop TESI. Moreover, there is no consensus on definition of TESI. In this study, we choose to favor specificity by considering patients switching between 0 and 1 to MADRS-SI as non-TESI patients. Finally, we had not enough patients with AA or AC genotype of rs105660 from *OPRK1* which made the analyzes inconclusive.

In conclusion, we found a significant association between A118G polymorphism from *OPRM1* and TESI in patients treated with tianeptine. This finding supports the involvement of the opioidergic system in the physiopathology of suicidal behavior.

REFERENCES

- Ahmadi, J., Jahromi, M.S., Ehsaei, Z., 2018. The effectiveness of different singly administered high doses of buprenorphine in reducing suicidal ideation in acutely depressed people with co-morbid opiate dependence: a randomized, double-blind, clinical trial. *Trials* 19, 462. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2843-9>
- Anestis, M.D., Law, K.C., Jin, H., Houtsma, C., Khazem, L.R., Assavedo, B.L., 2017. Treating the Capability for Suicide: A Vital and Understudied Frontier in Suicide Prevention. *Suicide Life. Threat. Behav.* 47, 523–537. <https://doi.org/10.1111/sltb.12311>
- Bernert, R.A., Luckenbaugh, D.A., Duncan, W.C., Iwata, N.G., Ballard, E.D., Zarate, C.A., 2017. Sleep architecture parameters as a putative biomarker of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *J. Affect. Disord.* 208, 309–315. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.050>
- Berrettini, W., 2016. Alcohol addiction and the mu-opioid receptor. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 65, 228–233. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.07.011>
- Bilkei-Gorzo, A., Racz, I., Michel, K., Mauer, D., Zimmer, Anne, Klingmüller, D., Zimmer, Andreas, 2008. Control of hormonal stress reactivity by the endogenous opioid system. *Psychoneuroendocrinology* 33, 425–436. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.12.010>
- Bonenberger, M., Plener, P.L., Groschwitz, R.C., Grön, G., Abler, B., 2015. Polymorphism in the μ -opioid receptor gene (OPRM1) modulates neural processing of physical pain, social rejection and error processing. *Exp. Brain Res.* 233, 2517–2526. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4322-9>
- Brent, D., Melhem, N., Ferrell, R., Emslie, G., Wagner, K.D., Ryan, N., Vitiello, B., Birmaher, B., Mayes, T., Zelazny, J., Onorato, M., Devlin, B., Clarke, G., DeBar, L., Keller, M., 2010. Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *Am. J. Psychiatry* 167, 190–197. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040576>
- Calati, R., Olié, E., Ritchie, K., Artero, S., Courtet, P., 2017. Suicidal Ideation and Suicide Attempts in the Elderly Associated with Opioid Use and Pain Sensitivity. *Psychother. Psychosom.* 86, 373–375. <https://doi.org/10.1159/000478021>
- Carver, C.S., Johnson, S.L., Kim, Y., 2016. Mu opioid receptor polymorphism, early social adversity, and social traits. *Soc. Neurosci.* 11, 515–524. <https://doi.org/10.1080/17470919.2015.1114965>
- Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J., Gorwood, P., 2014. Poor response to antidepressants predicts new suicidal ideas and behavior in depressed outpatients. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 24, 1650–1658. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.007>
- Courtet, P., Olié, É., 2014. [Antidepressants do prevent suicide, at least pending something better...]. *Bull. Académie Natl. Médecine* 198, 881–892.

- Desseilles, M., Perroud, N., Guillaume, S., Jaussent, I., Genty, C., Malafosse, A., Courtet, P., 2012. Is it valid to measure suicidal ideation by depression rating scales? *J. Affect. Disord.* 136, 398–404. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.013>
- Drolet, G., Dumont, E.C., Gosselin, I., Kinkead, R., Laforest, S., Trottier, J.F., 2001. Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 25, 729–741.
- Ehrich, E., Turncliff, R., Du, Y., Leigh-Pemberton, R., Fernandez, E., Jones, R., Fava, M., 2015. Evaluation of opioid modulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 40, 1448–1455. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.330>
- Falcon, E., Browne, C.A., Leon, R.M., Fleites, V.C., Sweeney, R., Kirby, L.G., Lucki, I., 2016. Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1038/npp.2016.38>
- Fillingim, R.B., Kaplan, L., Staud, R., Ness, T.J., Glover, T.L., Campbell, C.M., Mogil, J.S., Wallace, M.R., 2005. The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 6, 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.11.008>
- Friedman, S., Samuelian, J.-C., Lancrenon, S., Even, C., Chiarelli, P., 2001. Three-dimensional structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a large French primary care population suffering from major depression. *Psychiatry Res.* 104, 247–257. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(01\)00309-2](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(01)00309-2)
- Gabilondo, A.M., Meana, J.J., García-Sevilla, J.A., 1995. Increased density of mu-opioid receptors in the postmortem brain of suicide victims. *Brain Res.* 682, 245–250.
- Gassaway, M.M., Rives, M.-L., Kruegel, A.C., Javitch, J.A., Sames, D., 2014. The atypical antidepressant and neurorestorative agent tianeptine is a μ -opioid receptor agonist. *Transl. Psychiatry* 4, e411. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.30>
- Gerra, G., Leonardi, C., Cortese, E., D'Amore, A., Lucchini, A., Strepparola, G., Serio, G., Farina, G., Magnelli, F., Zaimovic, A., Mancini, A., Turci, M., Manfredini, M., Donnini, C., 2007. Human kappa opioid receptor gene (OPRK1) polymorphism is associated with opiate addiction. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 144B, 771–775. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30510>
- Greden, J.F., 2001. The burden of recurrent depression: causes, consequences, and future prospects. *J. Clin. Psychiatry* 62 Suppl 22, 5–9.
- Hishimoto, A., Cui, H., Mouri, K., Nushida, H., Ueno, Y., Maeda, K., Shirakawa, O., 2008. A functional polymorphism of the micro-opioid receptor gene is associated with completed suicides. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 115, 531–536. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0853-y>
- Hsu, D.T., Sanford, B.J., Meyers, K.K., Love, T.M., Hazlett, K.E., Walker, S.J., Mickey, B.J., Koeppe, R.A., Langenecker, S.A., Zubieta, J.-K., 2015. It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 20, 193–200. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.185>

- Ilgen, M.A., Bohnert, A.S.B., Ganoczy, D., Bair, M.J., McCarthy, J.F., Blow, F.C., 2016. Opioid dose and risk of suicide. *Pain* 157, 1079–1084. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000484>
- Janicki, P.K., Schuler, G., Francis, D., Bohr, A., Gordin, V., Jarzembowski, T., Ruiz-Velasco, V., Mets, B., 2006. A Genetic Association Study of the Functional A118G Polymorphism of the Human μ -Opioid Receptor Gene in Patients with Acute and Chronic Pain. *Anesth. Analg.* 103, 1011. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000231634.20341.88>
- Klonsky, E.D., May, A.M., Saffer, B.Y., 2016. Suicide, Suicide Attempts, and Suicidal Ideation. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 12, 307–330. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093204>
- Klonsky, E.D., Saffer, B.Y., Bryan, C.J., 2018. Ideation-to-action theories of suicide: a conceptual and empirical update. *Curr. Opin. Psychol.* 22, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.07.020>
- Laje, G., Allen, A.S., Akula, N., Manji, H., John Rush, A., McMahon, F.J., 2009. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenet. Genomics* 19, 666–674. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32832e4bcd>
- Laje, G., Paddock, S., Manji, H., Rush, A.J., Wilson, A.F., Charney, D., McMahon, F.J., 2007. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am. J. Psychiatry* 164, 1530–1538. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06122018>
- Lopez-Castroman, J., Jaussent, I., Gorwood, P., Courtet, P., 2016. SUICIDAL DEPRESSED PATIENTS RESPOND LESS WELL TO ANTIDEPRESSANTS IN THE SHORT TERM. *Depress. Anxiety* 33, 483–494. <https://doi.org/10.1002/da.22473>
- Lötsch, J., Skarke, C., Grösch, S., Darimont, J., Schmidt, H., Geisslinger, G., 2002a. The polymorphism A118G of the human μ -opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics* 12, 3–9.
- Lötsch, J., Zimmermann, M., Darimont, J., Marx, C., Dudziak, R., Skarke, C., Geisslinger, G., 2002b. Does the A118G polymorphism at the μ -opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology* 97, 814–819.
- Lovallo, W.R., Enoch, M.-A., Acheson, A., Cohoon, A.J., Sorocco, K.H., Hodgkinson, C.A., Vincent, A.S., Glahn, D.C., Goldman, D., 2015. Cortisol Stress Response in Men and Women Modulated Differentially by the Mu-Opioid Receptor Gene Polymorphism OPRM1 A118G. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 40, 2546–2554. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.101>
- Lovallo, W.R., King, A.C., Farag, N.H., Sorocco, K.H., Cohoon, A.J., Vincent, A.S., 2012. Naltrexone effects on cortisol secretion in women and men in relation to a family history of alcoholism: studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1922–1928. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.006>

- May, A.M., Victor, S.E., 2018. From ideation to action: recent advances in understanding suicide capability. *Curr. Opin. Psychol.*, Suicide 22, 1–6.
<https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.07.007>
- McDowell, I., 2006. *Measuring Health: A guide to rating scales and questionnaires*, Third Edition. ed. Oxford University Press, Oxford, New York.
- McEwen, B.S., Chattarji, S., Diamond, D.M., Jay, T.M., Reagan, L.P., Svenningsson, P., Fuchs, E., 2010. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol. Psychiatry* 15, 237–249.
<https://doi.org/10.1038/mp.2009.80>
- McEwen, B.S., Olié, J.P., 2005. Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. *Mol. Psychiatry* 10, 525–537.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001648>
- Menke, A., Lucae, S., Kloiber, S., Horstmann, S., Bettecken, T., Uhr, M., Ripke, S., Ising, M., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2008. Genetic markers within glutamate receptors associated with antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Am. J. Psychiatry* 165, 917–918.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020274>
- Meyer, R.E., Salzman, C., Youngstrom, E.A., Clayton, P.J., Goodwin, F.K., Mann, J.J., Alphas, L.D., Broich, K., Goodman, W.K., Greden, J.F., Meltzer, H.Y., Normand, S.-L.T., Posner, K., Shaffer, D., Oquendo, M.A., Stanley, B., Trivedi, M.H., Turecki, G., Beasley, C.M., Beautrais, A.L., Bridge, J.A., Brown, G.K., Revicki, D.A., Ryan, N.D., Sheehan, D.V., 2010. Suicidality and risk of suicide--definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a consensus statement. *J. Clin. Psychiatry* 71, e1–e21. <https://doi.org/10.4088/JCP.10cs06070blu>
- Musil, R., Zill, P., Seemüller, F., Bondy, B., Meyer, S., Spellmann, I., Bender, W., Adli, M., Heuser, I., Fisher, R., Gaebel, W., Maier, W., Rietschel, M., Rujescu, D., Schennach, R., Möller, H.-J., Riedel, M., 2013. Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment--data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 23, 663–674.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.009>
- Nobile, B., Jaussent, I., Gorwood, P., Lopez Castroman, J., Olié, E., Guillaume, S., Courtet, P., 2018. Tianeptine is associated with lower risk of suicidal ideation worsening during the first weeks of treatment onset compared with other antidepressants: A naturalistic study. *J. Psychiatr. Res.* 96, 167–170.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.10.007>
- O'Connor, D.B., Ferguson, E., Green, J.A., O'Carroll, R.E., O'Connor, R.C., 2016. Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63, 370–379. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.011>
- Olié, E., Courtet, P., 2017. [Genetics and epigenetics of suicidal behaviors]. *Biol. Aujourd'hui* 211, 93–96. <https://doi.org/10.1051/jbio/2017013>
- Olié, E., Courtet, P., Poulain, V., Guillaume, S., Ritchie, K., Artero, S., 2013. History of suicidal behaviour and analgesic use in community-dwelling elderly. *Psychother. Psychosom.* 82, 341–343. <https://doi.org/10.1159/000350504>

- Perlis, R.H., Beasley, C.M., Wines, J.D., Tamura, R.N., Cusin, C., Shear, D., Amsterdam, J., Quitkin, F., Strong, R.E., Rosenbaum, J.F., Fava, M., 2007a. Treatment-associated suicidal ideation and adverse effects in an open, multicenter trial of fluoxetine for major depressive episodes. *Psychother. Psychosom.* 76, 40–46.
<https://doi.org/10.1159/000096363>
- Perlis, R.H., Purcell, S., Fava, M., Fagerness, J., Rush, A.J., Trivedi, M.H., Smoller, J.W., 2007b. Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR*D study. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 689–697.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.689>
- Perroud, N., Aitchison, K.J., Uher, R., Smith, R., Huezo-Diaz, P., Marusic, A., Maier, W., Mors, O., Placentino, A., Henigsberg, N., Rietschel, M., Hauser, J., Souery, D., Kapelski, P., Bonvicini, C., Zobel, A., Jorgensen, L., Petrovic, A., Kalember, P., Schulze, T.G., Gupta, B., Gray, J., Lewis, C.M., Farmer, A.E., McGuffin, P., Craig, I., 2009a. Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 34, 2517–2528. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.81>
- Perroud, N., Uher, R., Marusic, A., Rietschel, M., Mors, O., Henigsberg, N., Hauser, J., Maier, W., Souery, D., Placentino, A., Szczepankiewicz, A., Jorgensen, L., Strohmaier, J., Zobel, A., Giovannini, C., Elkin, A., Gunasinghe, C., Gray, J., Campbell, D., Gupta, B., Farmer, A.E., McGuffin, P., Aitchison, K.J., 2009b. Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Med.* 7, 60. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-60>
- Perroud, N., Uher, R., Ng, M.Y.M., Guipponi, M., Hauser, J., Henigsberg, N., Maier, W., Mors, O., Gennarelli, M., Rietschel, M., Souery, D., Dernovsek, M.Z., Stamp, A.S., Lathrop, M., Farmer, A., Breen, G., Aitchison, K.J., Lewis, C.M., Craig, I.W., McGuffin, P., 2012. Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J.* 12, 68–77. <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.70>
- Rucci, P., Frank, E., Scocco, P., Calugi, S., Miniati, M., Fagiolini, A., Cassano, G.B., 2011. Treatment-emergent suicidal ideation during 4 months of acute management of unipolar major depression with SSRI pharmacotherapy or interpersonal psychotherapy in a randomized clinical trial. *Depress. Anxiety* 28, 303–309.
<https://doi.org/10.1002/da.20758>
- Samuels, B.A., Nautiyal, K.M., Kruegel, A.C., Levinstein, M.R., Magalong, V.M., Gassaway, M.M., Grinnell, S.G., Han, J., Ansonoff, M.A., Pintar, J.E., Javitch, J.A., Sames, D., Hen, R., 2017. The Behavioral Effects of the Antidepressant Tianeptine Require the Mu-Opioid Receptor. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 42, 2052–2063. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.60>
- Scherrer, J.F., Salas, J., Lustman, P.J., Burge, S., Schneider, F.D., Residency Research Network of Texas (RRNeT) Investigators, 2015. Change in opioid dose and change in depression in a longitudinal primary care patient cohort. *Pain* 156, 348–355.
<https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460316.58110.a0>

- Seemüller, F., Riedel, M., Obermeier, M., Bauer, M., Adli, M., Mundt, C., Holsboer, F., Brieger, P., Laux, G., Bender, W., Heuser, I., Zeiler, J., Gaebel, W., Jäger, M., Henkel, V., Möller, H.-J., 2009. The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12, 181–189. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009139>
- Slavich, G.M., Tartter, M.A., Brennan, P.A., Hammen, C., 2014. Endogenous opioid system influences depressive reactions to socially painful targeted rejection life events. *Psychoneuroendocrinology* 49, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.009>
- Teicher, M.H., Glod, C., Cole, J.O., 1990. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am. J. Psychiatry* 147, 207–210. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.2.207>
- Voegeli, G., Ramoz, N., Shekhtman, T., Courtet, P., Gorwood, P., Kelsoe, J.R., 2016. Neurotrophin Genes and Antidepressant-Worsening Suicidal Ideation: A Prospective Case-Control Study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 19. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw059>
- Yovell, Y., Bar, G., Mashiah, M., Baruch, Y., Briskman, I., Asherov, J., Lotan, A., Rigbi, A., Panksepp, J., 2016. Ultra-Low-Dose Buprenorphine as a Time-Limited Treatment for Severe Suicidal Ideation: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry* 173, 491–498. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040535>
- Zalsman, G., Hawton, K., Wasserman, D., van Heeringen, K., Arensman, E., Sarchiapone, M., Carli, V., Höschl, C., Barzilay, R., Balazs, J., Purebl, G., Kahn, J.P., Sáiz, P.A., Lipsicas, C.B., Bobes, J., Cozman, D., Hegerl, U., Zohar, J., 2016. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry* 3, 646–659. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30030-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30030-X)
- Zalsman, G., Molcho, A., Huang, Y., Dwork, A., Li, S., Mann, J.J., 2005. Postmortem mu-opioid receptor binding in suicide victims and controls. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 196 112, 949–954. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0239-3>
- Zhang, Y., Wang, D., Johnson, A.D., Papp, A.C., Sadee, W., 2005. Allelic Expression Imbalance of Human mu Opioid Receptor (OPRM1) Caused by Variant A118G. *J. Biol. Chem.* 280, 32618–32624. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504942200>
- Zisook, S., Trivedi, M.H., Warden, D., Lebowitz, B., Thase, M.E., Stewart, J.W., Moutier, C., Fava, M., Wisniewski, S.R., Luther, J., Rush, A.J., 2009. Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an examination of citalopram in the STAR*D study. *J. Affect. Disord.* 117, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.002>

Table 1: Association between sociodemographic and clinical data and TESI

TESI					
	No		Yes		
	N= 384		N= 112		
Variables	n	%	n	%	P-value
Gender					0.01
Men	137	35.7	55	49.1	
Women	247	64.3	57	50.9	
Age (years)	47.84 (14.85)		48.76 (14.47)		0.56
Marital Status					0.95
Single	75	19.6	20	17.9	
Married	232	60.7	68	60.7	
Divorced	54	14.1	18	16.1	
Widower	21	5.5	6	5.4	
Study level					0.22
Under bachelor	144	38	52	47.3	
Bachelor	104	27.4	26	23.6	
Superior Study	131	34.6	32	29.1	
Professional activity					0.47
Working	232	61.4	64	57.7	
Unemployment	21	5.6	10	9	
Retired	71	18.8	18	16.2	
Other	54	14.3	19	17.1	
MDE duration					
<2 months	144	37.5	41	36.6	0.65
[2; 6] months	153	39.8	36	32.1	
>6 months	83	21.6	34	30.4	
Don't know	4	1	1	0.9	
First MDE					0.12
Yes	240	62.7	61	54.5	
No	143	37.3	51	45.5	
Number of MDE	2.46 (1.84)		2.21 (0.98)		0.91
Age at first MDE (years)	36.38 (15.33)		36.33 (14.18)		0.98
HAD-D Baseline	12.24 (3.88)		12.08 (3.92)		0.69
HAD-A Baseline	12.89 (3.37)		12.61 (3.52)		0.45
HAD total score Baseline	25.13 (6.07)		24.69 (6.08)		0.98

Lifetime suicide attempts					0.04
Yes	13	3.5	9	8.3	
No	362	96.5	99	91.7	
Benzodiazepine intake					0.01
Yes	166	43.3	62	56.9	
No	217	56.7	47	43.1	
Alcohol abuse					0.02
Yes	7	1.8	7	6.6	
No	372	98.2	99	93.4	
Treatment instauration					0.05
Yes	330	86.2	87	78.4	
No	53	13.8	24	21.6	

Table 2: Association between genotype and TESI

	TESI				Model 0		Model 1		Model 2	
	No N=384		Yes N=112		OR [95%CI]	<i>p-value</i>	OR [95%CI]	<i>p-value</i>	OR [95%CI]	<i>p-value</i>
	n	%	n	%						
rs1799971										
GG	12	4	3	3.2	1	0.07	1	0.07		0.05
AG	91	30	17	18.1	0.75 [0.19; 2.93]		0.52 [0.12; 2.18]		0.66 [0.13; 3.48]	
AA	200	66	74	78.7	1.48 [0.41; 5.39]		1.09 [0.29; 4.20]		1.46 [0.30; 7.12]	
rs105660										
AA	1	0.4	0	0						
AC	31	12.2	15	19.2						
CC	222	87.4	63	80.8						
rs1799971										
AG/GG	103	34	20	21.3	1	0.02	1	0.03	1	0.02
AA	200	66	74	78.7	1.90 [1.10; 3.30]		1.93 [1.07; 3.49]		2.12 [1.15; 3.93]	
rs1799971										
AA/AG	291	96	91	96.8	1	0.73				
GG	12	4	3	3.2	0.80 [0.22; 2.89]					
rs105660										
AA/AC	32	12.6	15	19.2	1	0.14				
CC	222	87.4	63	80.8	0.61 [0.31; 1.19]					
rs105660										
AC/CC	253	99.6	78	100						
AA	1	0.4	0	0						

Model 0: Crude association

Model 1: Adjusted on gender, lifetime suicide attempts, treatment instauration, alcohol abuse and benzodiazepine intake

Model 2: Adjusted on gender, lifetime suicide attempts, treatment instauration, alcohol abuse, benzodiazepine intake and change in depression scores

Table 3: Association between allele and TESI

	TESI				Model 0		Model 1	<i>p-value</i>	Model 2	<i>p-value</i>
	No N=384		Yes N=112		OR [95%CI]	<i>p-value</i>	OR [95%CI]		OR [95%CI]	
	n	%	n	%						
rs1799971										
G	115	19	23	12.2	1	0.04	1	0.07	1	0.03
A	491	81	165	87.8	1.68 [1.04; 2.72]		1.63 [0.97 ; 2.72]		1.82 [1.06 ; 3.13]	
rs105660										
A	33	6.5	15	9.6	1	0.19				
C	475	93.5	141	90.4	0.65 [0.34; 1.24]					

Model 0: Crude association

Model 1: Adjusted on sexe, lifetime suicide attempts, treatment instauration, alcohol abuse and benzodiazepine intake

Model 2: Adjusted on sexe, lifetime suicide attempts, treatment instauration, alcohol abuse, benzodiazepine intake and change in depression scores

Table 4: Association between genotype and TWOSI

	TWOSI				Model 0	
	No N=2209		Yes N=319		OR [95%CI]	<i>p-value</i>
	n	%	n	%		
rs1799971						
GG	42	2.4	4	1.6	1	0.67
AG	453	25.7	69	27.1	1.59 [0.56; 4.60]	
AA	1267	71.9	182	71.4	1.51 [0.53; 4.26]	
rs105660						
AA	11	0.8	4	1.8	1	0.27
AC	206	14.1	34	15.4	0.45 [0.14; 1.51]	
CC	1243	85.1	183	82.8	0.41 [0.13; 1.28]	

Model 0: Crude association

Table 5: Association between lifetime history of suicide attempts and genotype

	Lifetime history of SA				Model 0	
	No N=2405		Yes N=322		OR [95%CI]	<i>p-value</i>
	n	%	n	%		
rs1799971						
GG	60	2.5	11	3.4	1	0.52
AG	611	25.4	76	23.6	1.47 [0.74; 2.93]	
AA	1734	72.1	235	73	1.35 [0.70; 2.61]	
rs105660						
AA	16	0.8	4	1.5	1	0.49
AC	299	15	44	16.1	1.70 [0.54; 5.31]	
CC	1683	84.2	226	82.5	1.86 [0.62; 5.62]	

Model 0: Crude association

Cette étude montre une association significative entre le SNP rs1799971 du gène *OPRM1* est l'émergence d'IS au cours de l'initiation du traitement antidépresseur. De façon surprenante c'est le génotype AA, ici, qui est associé avec un risque d'émergence d'IS. En effet, dans les précédentes études concernant ce polymorphisme, la présence de l'allèle G était associé avec une plus forte sensibilité à l'exclusion sociale, une plus forte sensibilité à la douleur ainsi qu'une diminution des taux de récepteurs mu (Bonenberger et al., 2015b; Carver et al., 2016; Ying Zhang et al., 2005). L'hypothèse émise, ici, est que les porteurs de l'allèle G sont plus sensibles aux médicaments agissant sur le système opioïdérique que les porteurs de l'allèle A. Par conséquent, ils seront moins enclins à développer des IS. De plus, il a été montré dans des études sur l'alcoolodépendance que les porteurs de l'allèle G répondait mieux au traitement par la naltrexone que les porteurs de l'allèle A, soutenant ainsi cette hypothèse. Plus d'études sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Néanmoins, cette étude apporte des données supplémentaires concernant la possible implication du système opioïdérique dans les TCS.

Pour la seconde étude, nous nous sommes intéressés à des SNPs de gènes de l'axe HPA dont le gène *SKA2*.

Polymorphisms of genes of stress pathway and emergence of suicidal ideation at antidepressant onset

B Nobile, Msc^{1*}, N Ramoz, PhD², I Jaussent, PhD¹, S Guillaume MD, PhD^{1,3,4}, Ph Gorwood, MD, PhD², Ph Courtet MD, PhD^{1,3,4}

¹ Inserm U1061, France, University of Montpellier, Montpellier, France

² Inserm U675-U894, Centre of Psychiatry and Neurosciences, Paris, France

³ Department of Emergency Psychiatry and Post-Acute Care, CHU Montpellier, France

⁴ FondaMental Foundation, France

⁵ Department of Psychiatry, CHU Nimes, Nimes, France

*Corresponding author

Bénédicte Nobile, Msc, Pharmacy resident

Inserm-U1061

Hôpital La Colombière

39, avenue Charles Flahault, BP 34493

34093 Montpellier cedex 5

FRANCE

Phone: (33) 4 99 61 45 60

Fax: (33) 4 99 61 45 79

E-mail: benedicte.nobile@gmail.com

INTRODUCTION

Every year more than 800,000 persons died by suicide in the world and number of suicide attempts (SA) are even higher according to the World Health Organization. Moreover, suicidal behavior (SB) has entered independently of other pathology in the DSM-5 implicating its own physiopathology. Nevertheless, physiopathology of SB remains still unclear and actually there is no specific biomarker of SB and consequently it is difficult to detect persons at risk and prevent SA or completed suicide. From a decade, more and more means have been implemented to prevent suicide and SA like reduce access to lethal means (i.e. control to analgesics use), prevention program in school, clozapine and lithium use and psychological therapies (Zalsman et al., 2016). Actually, one of the most frequent way to prevent suicide and SB which is used is antidepressant prescription. Yet, an international controversial begun in the 90s concerning antidepressants use and treatment emergence or aggravation of suicidal ideation (TESI/TWOSI) and conducted Food and Drug Administration (FDA) to apply a black box warning on antidepressants use (Friedman, 2014). However a study conducted by Cougnard et al. (Cougnard et al., 2009) showed that if all depressed patients received antidepressants more than one out three suicide deaths would be prevented in comparison with no prescribing antidepressants. Consequently, it is necessary to find biomarkers of TESI and TWOSI in order to identify patients at risk to develop it rather than no prescribe antidepressants. Some clinical markers had been identified in clinical studies focus on TESI and TWOSI (i.e. pre-adult onset of depression, women...) (Courtet et al., 2014; Lopez-Castroman et al., 2016; Perlis et al., 2007; Perroud et al., 2009; Seemüller et al., 2009; Zisook et al., 2009). Studies about genetic risk factors are really missing. Yet, some of them reported associations with genes involved in the neurotrophic and synaptic plasticity systems (BDNF, NTRK2, and CREB1) (Perlis et al., 2007; Perroud et al., 2009; Voegeli et al., 2016), noradrenergic system (ADRA2A) (Perroud et al., 2009), glutamatergic system

(GRIA3, GRIK2 and GDA) (Laje et al., 2007; Menke et al., 2008; Perroud et al., 2012), the stress and inflammatory responses (FKBP5 and IL28RA) (Brent et al., 2010; Laje et al., 2009), and the synthesis of glycoproteins (PAPLN) (Laje et al., 2009).

Actually, this is recognized that elements from the Hypothalamic-Pituitary- Adrenal axis (HPA axis) has an implication in SB (Olié and Courtet, 2017; Rizk et al., 2018). Indeed, dexamethasone resistance predicts risk of future suicide in mood disorders implicating HPA axis in SB (Sudol and Mann, 2017). Some other studies showed that SB was associated with HPA axis over-activity and with excessive cortisol response to stress (Yin et al., 2016a). One explanation proposed is that there is an impairment in glucocorticoid receptor (GR) feedback inhibition within those patients (Jurueña, 2014). This may come from an expression or regulation dysfunction of their gene of HPA axis due to Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) or due to epigenetic variation. Some genes from HPA axis had been previously described and studied in major depressive disorder (MDD) and also in SB, especially 5 genes: *NR3C1* gene (Nuclear Receptor subfamily 3, group C, member 1) which encodes for GR (Vitellius et al., 2018); *FKBP5* gene (FK506 Binding Protein 5) which encodes the 51kDa protein FKBP5 which is a GR-related chaperone protein (Leistner and Menke, 2018); *AVPR1B* gene (Arginine Vasopressin Receptor 1B) which encodes for Arginine Vasopressin receptor located in the anterior pituitary and responsible of ACTH (Adreno-cortico-trophic hormone) release (Roper et al., 2011); *CRHR1* gene (Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1) which encodes for a receptor that binds neuropeptides of the corticotropin releasing hormone family (Jiang et al., 2018) and *SKA2* gene (Spindle and Kinetochore Associated complex subunit 2) which encodes for SKA2 protein involved in the transport of GR into nucleus and essential in chromosome segregation during mitosis (Jeyaparakash et al., 2012). Effectively, a recent study demonstrated that *FKBP5* and *NR3C1* gene promoters were significantly hypermethylated in MDD patients compared to healthy controls and this

hypermethylation led to a significant decrease expression of those genes (Roy et al., 2017). Another study found an association of *FKBP5* haplotype with risk of suicide attempt (SA) and another association between suicide and *NR3C1* gene expression in the prefrontal cortex (Yin et al., 2016b). Concerning *CRHR1* a recent study found an interaction between epigenetic changes in this gene and SA in adult and general psychiatric risk scores in adolescent (Jokinen et al., 2018). *AVPR1B* was also associated with mood disorders and SA, in a study conducted by Ben-Efraim et al (Ben-Efraim et al., 2013) they found that *AVPR1B* genetic variation may have a role in SA etiology characterized by elevated depression symptoms. Finally, *SKA2* studies are of increasing interest to researchers. Indeed, some recent studies found a link between *SKA2* expression and post-traumatic stress disorder (PTSD) (Boks et al., 2016), prefrontal cortex thickness (N. Sadeh et al., 2016b) and SB (Pandey et al., 2016). SNP rs7208505 from *SKA2*, located in the 3'UTR region, have two alleles possible: A (which is dominant) or G (which is recessive). When there is a G allele there is emergence of a CpG site allowing methylation of this part of the gene and hypermethylation of a gene is known to impact its expression. Studies found that G allele was associated with an hypermethylation of this gene and with a decrease of its expression in prefrontal cortex of suicide victims (Pandey et al., 2016). Moreover, genetic and epigenetic variation of *SKA2* was associated with SA and SB (Guintivano et al., 2014). All those findings conducted us to take an interest of those genes.

In that way we decided to analyze effects of SNPs from those 5 genes implicated in HPA axis on TESI and TWOSI. We selected 7 SNPs from the *NR3C1* gene; 6 SNPs from *FKBP5* gene; 1 SNP from *AVPR1B* gene; 1 SNP from *CRHR1* gene and 1 SNP from *SKA2* gene. In this study, we aimed to analyze within a large population of patients with MDE, association between those SNPs and: 1) TESI, 2) TWOSI and 3) History of SA.

MATERIAL AND METHODS

Participants and clinical assessment

GENESE is a large, prospective, naturalistic cohort of 3771 French outpatients diagnosed with MDE and treated with tianeptine. All the patients were not included in analyzes, 120 were not filled in all inclusions criteria and 85 had primary variables missing, finally 3566 patients were included in analyzes. Dosage of tianeptine was chosen by general practitioners (GPs) and ranged between 12.5 and 37.5mg/d, according to prescription recommendations. Patients were followed for at least 6 weeks between the first and the second visit by the same practitioner. At the first visit, GPs validated the diagnosis of MDE according to DSM-IV criteria. Non-inclusion criteria were: age under 18 years old, non-Caucasian ethnicity, alcohol and substances dependence, psychiatric pathology from axis I other than actual MDE.

Depression severity was assessed with the patient-administered Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) at baseline and week 6 by GPs and at baseline, week 2, 4 and 6 by patients. Most factor analyses found a two-factor solution in accordance with the Anxiety (HADS-A) and Depression (HADS-D) subscales. SI was assessed with the 10-item Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) completed by patients at baseline, week 1, 2 and 6 and by GPs at baseline and at week 6. A single suicide item from a depression rating scale, either clinician-rated or self-reported, proved to be a valid approach to assess SI when compared with Beck's scale (Desseilles et al., 2012). This method was used in large clinical studies such as the STAR*D (Zisook et al., 2009) and also in more recent studies (Bernert et al., 2017).

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) selection

SNPs selection was made according to 4 criteria: 1) SNPs of HPA axis that had been previously reported as associated either with suicide or depression, 2) minor allele frequencies >5%, 3) distance between 2 SNPs > 10 000 bp to limit linkage disequilibrium, and 4) total number of SNPs < 20 because of the moderate size of our sample case. A total of 16 SNPs was included: rs878886 from *CRHRI*; rs7208505 from *SKA2*; rs3800373, rs7757037, rs737054, rs1360780, rs9470080, rs6902321 from *FKBP5*; rs28632197 from *AVPR1B*; rs33388, rs4912905, rs2963155, rs41423247, rs6189, rs4607376 and rs12656106 from *NR3C1*.

Genotyping

DNA was collected at baseline by buccal swab. Genotyping was performed using a 5' exonuclease assay (Taqman, Life Technologies). Assay products were run on an applied Biosystem 7900HT Fast Real-Time PCR System (Life Technologies).

Phenotype definitions of TESI, TWOSI and remission of depression

Only self-administered questionnaires were used for analyzes. TESI was defined by scoring 0 or 1 at MADRS item score corresponding to SI (MADRS-SI) at baseline and then superior or equal to two at least once during the follow-up (baseline, week 1, 2, 6) (n=112). Non-TESI patients were scoring 0 or 1 during all the follow-up (baseline, week 1, 2 and 6) (n=384). SI worsening was defined by an increase of at least one point in the MADRS-SI during the follow-up in comparison to baseline.

Statistics

Baseline sociodemographic and clinical variables associated with the outcome ($p < 0.10$) were included in the logistic regression models to estimate the adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). The global p -value was calculated using the Wald test obtained from the logistic regression. The significance level was set at $P < 0.05$. Analyses were performed using the SPSS statistical software (version 23.0.0.2; IBM SPSS Statistics for Windows. Armonk, NY: IBM Corp).

RESULTS

SNPs association with TESI

One hundred and twelve patients met the criteria for TESI group and 384 for non-TESI group. Table 1 presents the socio-demographic and clinical data for both groups. Patients from TESI group were significantly more frequently men (p -value=0.01), have a lifetime SA ($p = 0.04$), have benzodiazepines coprescription ($p = 0.01$), have a history or a diagnosis of alcohol abuse ($p = 0.02$) and have a change of treatment at inclusion ($p = 0.05$). Those socio-demographic and clinical data were included in the logistic regression models.

Three SNPs were significantly associated with TESI, one from *NR3C1*, one from *FKBP5* and one from *SKA2*. No SNPs from *CRHR1* and *AVPR1B* were associated with TESI. AG genotype from rs2963155 from *NR3C1* was significantly associated with TESI in crude association (OR=1.87, 95% CI=[1.16;3.01]; p -value=0.03; model 0, table 2) and even after adjustments for potential cofounders (OR=1.76, 95% CI=[1.05;2.94]; p -value=0.05; model 1, table 2) except when adjusted on evolution of depression (p -value=0.12; model 2, table 2). TT genotype from rs737054 from *FKBP5* was significantly associated with TESI in crude association and after adjustments (OR=2.36, 95% CI=[1.04;5.32]; p -value=0.04; model 1, table 2) except when adjusted on evolution of depression (p -value=0.06; model 2, table 2). Finally, there was a trend for an association between GG/AG genotype from rs7208505 from

SKA2 in crude association (OR=1.65, 95% CI=[0.97;2.80]; *p-value*=0.07; model 0, table 2) which became significant after adjustments for potential cofounders (OR=1.81, 95% CI=[1.02;3.19]; *p-value*=0.04; model 1, table 2) and also when adjusted on evolution of depression (OR=1.85, 95% CI=[1.03;3.33]; *p-value*=0.04; model 2, table 2).

SNPs association with lifetime SA

Three hundred and twenty-two patients (11.8%) had a lifetime history of SA and 2405 had no lifetime history of SA. Two SNPs were significantly associated with lifetime SA, one from *AVPR1B* and one from *NR3C1*. AA genotype from rs28632197 from *AVPR1B* was significantly associated with lifetime SA (OR=2.80, 95% CI=[1.09;7.22]; *p-value*=0.03; model 0, table 3). CG genotype from rs1256106 from *NR3C1* was significantly associated with lifetime SA (OR=1.38, 95% CI=[1.06;1.80]; *p-value*=0.03; model 0, table 3).

SNPs association with TWOSI

Three hundred and nineteen patients (12.6%) met criteria for TWOSI according our definition. No SNPs studied here were associated with TWOSI (results not showed).

DISCUSSION

This study is the first, to our knowledge, to evaluate association between SNPs from *NR3C1*, *CRHR1*, *AVPR1B*, *SKA2* and *FKBP5* (except TORDIA study but it was in an adolescent cohort and with different criteria judgements (Brent et al., 2010)) genes and TESI or TWOSI. We found that there was a trend for an association between SNP rs7208505 from *SKA2* and TESI. Interestingly this association became significant after adjustments for potentials cofounders implicating a strong link between this SNP and TESI. Moreover, this association remained significant even after adjustment on remission of depression suggesting a role of this SNP on TESI independently of remission of depression. It was AG/GG

genotypes whose were associated with TESI. Those funding are in adequacy with previous results on this SNP. Effectiveness, as said previously, G allele and methylation of *SKA2* were associated with completed suicide, SB and SA (Guintivano et al., 2014; Pandey et al., 2016, p. 2; N. Sadeh et al., 2016b). Contrary to a previous study conducted by Guintivano et al (Guintivano et al., 2014) we found no significant association between lifetime SA and this SNP. This may be due to the fact we analysed only association between this SNP and lifetime SA without exploring methylation. Nevertheless, funding of a significant association between this SNP and TESI contribute to previous findings on this gene and encourage to future research to better understand physiopathology of TESI.

Concerning rs737054 from *FKBP5* and rs2963155 from *NR3C1* there were significant association with TESI but those one did not remain significant after adjustment on remission of depression. Those results suggest that there is an interaction between those SNP, TESI and remission of depression. Future research is needed to better understand interaction between those different factors. Finally, we found interactions between *AVPR1B* gene, *NR3C1* gene and lifetime SA confirming an implication of HPA axis in SB.

There are some limitations in this study. The first one is the small size of our TESI group, despite the very large cohort sample, due to the rarity of this phenomenon. Furthermore, due to the design of our study we included only outpatients, which excludes the most severe depressions, perhaps more inclined to develop TESI.

However, our results contribute to previous findings on implication of HPA axis on SB. Further studies are needed to better understand mechanism of this system and this implication in SB in order to find news therapeutic targets and prevent SB.

REFERENCES

- Ben-Efraim, Y. J., Wasserman, D., Wasserman, J., & Sokolowski, M. (2013). Family-based study of AVPR1B association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(8), 1504-1511. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.49>
- Bernert, R. A., Luckenbaugh, D. A., Duncan, W. C., Iwata, N. G., Ballard, E. D., & Zarate, C. A. (2017). Sleep architecture parameters as a putative biomarker of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 208, 309-315. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.050>
- Boks, M. P., Rutten, B. P. F., Geuze, E., Houtepen, L. C., Vermetten, E., Kaminsky, Z., & Vinkers, C. H. (2016). SKA2 Methylation is Involved in Cortisol Stress Reactivity and Predicts the Development of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) After Military Deployment. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(5), 1350-1356. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.286>
- Brent, D., Melhem, N., Ferrell, R., Emslie, G., Wagner, K. D., Ryan, N., ... Keller, M. (2010). Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *The American Journal of Psychiatry*, 167(2), 190-197. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040576>
- Cougnard, A., Verdoux, H., Grolleau, A., Moride, Y., Begaud, B., & Tournier, M. (2009). Impact of antidepressants on the risk of suicide in patients with depression in real-life conditions: a decision analysis model. *Psychological Medicine*, 39(8), 1307-1315. <https://doi.org/10.1017/S003329170800473X>
- Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J., & Gorwood, P. (2014). Poor response to antidepressants predicts new suicidal ideas and behavior in depressed outpatients. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(10), 1650-1658. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.007>
- De la Cruz-Cano, E. (2017). Association between FKBP5 and CRHR1 genes with suicidal behavior: A systematic review. *Behavioural Brain Research*, 317, 46-61. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.032>
- Desseilles, M., Perroud, N., Guillaume, S., Jaussent, I., Genty, C., Malafosse, A., & Courtet, P. (2012). Is it valid to measure suicidal ideation by depression rating scales? *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 398-404. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.013>
- Friedman, R. A. (2014). Antidepressants' black-box warning--10 years later. *The New England Journal of Medicine*, 371(18), 1666-1668. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1408480>

- Guintivano, J., Brown, T., Newcomer, A., Jones, M., Cox, O., Maher, B. S., ... Kaminsky, Z. A. (2014). Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *The American Journal of Psychiatry*, 171(12), 1287-1296. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010008>
- Jeyapragash, A. A., Santamaria, A., Jayachandran, U., Chan, Y. W., Benda, C., Nigg, E. A., & Conti, E. (2012). Structural and functional organization of the Ska complex, a key component of the kinetochore-microtubule interface. *Molecular Cell*, 46(3), 274-286. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.03.005>
- Jiang, Z., Rajamanickam, S., & Justice, N. J. (2018). Local Corticotropin-Releasing Factor Signaling in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 38(8), 1874-1890. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1492-17.2017>
- Jokinen, J., Boström, A. E., Dadfar, A., Ciuculete, D. M., Chatzittofis, A., Åsberg, M., & Schiöth, H. B. (2018). Epigenetic Changes in the CRH Gene are Related to Severity of Suicide Attempt and a General Psychiatric Risk Score in Adolescents. *EBioMedicine*, 27, 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.12.018>
- Juruena, M. F. (2014). Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 38, 148-159. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.020>
- Laje, G., Allen, A. S., Akula, N., Manji, H., John Rush, A., & McMahon, F. J. (2009). Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenetics and Genomics*, 19(9), 666-674. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32832e4bcd>
- Laje, G., Paddock, S., Manji, H., Rush, A. J., Wilson, A. F., Charney, D., & McMahon, F. J. (2007). Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1530-1538. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06122018>
- Leistner, C., & Menke, A. (2018). How to measure glucocorticoid receptor's sensitivity in patients with stress-related psychiatric disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 91, 235-260. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.023>
- Lopez-Castroman, J., Jaussent, I., Gorwood, P., & Courtet, P. (2016). SUICIDAL DEPRESSED PATIENTS RESPOND LESS WELL TO ANTIDEPRESSANTS IN THE SHORT TERM. *Depression and Anxiety*, 33(6), 483-494. <https://doi.org/10.1002/da.22473>
- Menke, A., Lucae, S., Kloiber, S., Horstmann, S., Bettecken, T., Uhr, M., ... Binder, E. B. (2008). Genetic markers within glutamate receptors associated with antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *The American Journal of Psychiatry*, 165(7), 917-918. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020274>

- Olié, E., & Courtet, P. (2017). [Genetics and epigenetics of suicidal behaviors]. *Biologie Aujourd'hui*, 211(1), 93-96. <https://doi.org/10.1051/jbio/2017013>
- Pandey, G. N., Rizavi, H. S., Zhang, H., Bhaumik, R., & Ren, X. (2016). The Expression of the Suicide-Associated Gene SKA2 Is Decreased in the Prefrontal Cortex of Suicide Victims but Not of Nonsuicidal Patients. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 19(8). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw015>
- Perlis, R. H., Beasley, C. M., Wines, J. D., Tamura, R. N., Cusin, C., Shear, D., ... Fava, M. (2007). Treatment-associated suicidal ideation and adverse effects in an open, multicenter trial of fluoxetine for major depressive episodes. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 76(1), 40-46. <https://doi.org/10.1159/000096363>
- Perlis, R. H., Purcell, S., Fava, M., Fagerness, J., Rush, A. J., Trivedi, M. H., & Smoller, J. W. (2007). Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR*D study. *Archives of General Psychiatry*, 64(6), 689-697. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.689>
- Perroud, N., Uher, R., Ng, M. Y. M., Guipponi, M., Hauser, J., Henigsberg, N., ... McGuffin, P. (2012). Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *The Pharmacogenomics Journal*, 12(1), 68-77. <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.70>
- Perroud, Nader, Aitchison, K. J., Uher, R., Smith, R., Huezo-Diaz, P., Marusic, A., ... Craig, I. (2009). Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(12), 2517-2528. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.81>
- Perroud, Nader, Uher, R., Marusic, A., Rietschel, M., Mors, O., Henigsberg, N., ... Aitchison, K. J. (2009). Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Medicine*, 7, 60. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-60>
- Rizk, M. M., Galfalvy, H., Singh, T., Keilp, J. G., Sublette, M. E., Oquendo, M. A., ... Stanley, B. (2018). Toward subtyping of suicidality: Brief suicidal ideation is associated with greater stress response. *Journal of Affective Disorders*, 230, 87-92. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.01.012>
- Roper, J., O'Carroll, A.-M., Young, W., & Lolait, S. (2011). The vasopressin Avpr1b receptor: molecular and pharmacological studies. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 14(1), 98-115. <https://doi.org/10.3109/10253890.2010.512376>

- Roy, B., Shelton, R. C., & Dwivedi, Y. (2017). DNA methylation and expression of stress related genes in PBMC of MDD patients with and without serious suicidal ideation. *Journal of Psychiatric Research*, 89, 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.005>
- Sadeh, N., Spielberg, J. M., Logue, M. W., Wolf, E. J., Smith, A. K., Lusk, J., ... Miller, M. W. (2016). SKA2 methylation is associated with decreased prefrontal cortical thickness and greater PTSD severity among trauma-exposed veterans. *Molecular Psychiatry*, 21(3), 357-363. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.134>
- Seemüller, F., Riedel, M., Obermeier, M., Bauer, M., Adli, M., Mundt, C., ... Möller, H.-J. (2009). The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(2), 181-189. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009139>
- Sudol, K., & Mann, J. J. (2017). Biomarkers of Suicide Attempt Behavior: Towards a Biological Model of Risk. *Current Psychiatry Reports*, 19(6), 31. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0781-y>
- Vitellius, G., Trabado, S., Bouligand, J., Delemer, B., & Lombès, M. (2018). Pathophysiology of Glucocorticoid Signaling. *Annales D'endocrinologie*. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.001>
- Voegeli, G., Ramoz, N., Shekhtman, T., Courtet, P., Gorwood, P., & Kelsoe, J. R. (2016). Neurotrophin Genes and Antidepressant-Worsening Suicidal Ideation: A Prospective Case-Control Study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(11). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw059>
- Yin, H., Galfalvy, H., Pantazatos, S. P., Huang, Y., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., ... Mann, J. J. (2016a). Glucocorticoid Receptor-Related Genes: Genotype and Brain Gene Expression Relationships to Suicide and Major Depressive Disorder. *Depression and Anxiety*, 33(6), 531-540. <https://doi.org/10.1002/da.22499>
- Yin, H., Galfalvy, H., Pantazatos, S. P., Huang, Y.-Y., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., ... Mann, J. J. (2016b). GLUCOCORTICOID RECEPTOR-RELATED GENES: GENOTYPE AND BRAIN GENE EXPRESSION RELATIONSHIPS TO SUICIDE AND MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. *Depression and Anxiety*, 33(6), 531-540. <https://doi.org/10.1002/da.22499>
- Zalsman, G., Hawton, K., Wasserman, D., van Heeringen, K., Arensman, E., Sarchiapone, M., ... Zohar, J. (2016). Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *The Lancet. Psychiatry*, 3(7), 646-659. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30030-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30030-X)
- Zisook, S., Trivedi, M. H., Warden, D., Lebowitz, B., Thase, M. E., Stewart, J. W., ... Rush, A. J. (2009). Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an examination of citalopram in the STAR*D study. *Journal of Affective Disorders*, 117(1-2), 63-73. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.002>

Table 1: Association between sociodemographic and clinical data and TESI

TESI					
	<i>No</i>		<i>Yes</i>		
	<i>N= 384</i>		<i>N= 112</i>		
<i>Variables</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>P-value</i>
Sexe					0.01
Men	137	35.7	55	49.1	
Women	247	64.3	57	50.9	
Age	47.84 (14.85)		48.76 (14.47)		0.56
Marital Status					0.95
Single	75	19.6	20	17.9	
Married	232	60.7	68	60.7	
Divorced	54	14.1	18	16.1	
Widower	21	5.5	6	5.4	
Study level					0.22
Under bachelor	144	38	52	47.3	
Bachelor	104	27.4	26	23.6	
Superior Study	131	34.6	32	29.1	
Professional activity					0.47
Working	232	61.4	64	57.7	
Unemployment	21	5.6	10	9	
Retired	71	18.8	18	16.2	
Other	54	14.3	19	17.1	
MDE duration					
<2 months	144	37.5	41	36.6	0.65
[2; 6] months	153	39.8	36	32.1	
>6 months	83	21.6	34	30.4	
Don't know	4	1	1	0.9	
First MDE					0.12
Yes	240	62.7	61	54.5	
No	143	37.3	51	45.5	
Number of MDE	2.46 (1.84)		2.21 (0.98)		0.91
Age at first MDE (years)	36.38 (15.33)		36.33 (14.18)		0.98
HAD-D Baseline	12.24 (3.88)		12.08 (3.92)		0.69
HAD-A Baseline	12.89 (3.37)		12.61 (3.52)		0.45
HAD total score Baseline	25.13 (6.07)		24.69 (6.08)		0.98

Lifetime suicide attempts					0.04
Yes	13	3.5	9	8.3	
No	362	96.5	99	91.7	
Benzodiazepine					0.01
Yes	166	43.3	62	56.9	
No	217	56.7	47	43.1	
Alcohol abuse					0.02
Yes	7	1.8	7	6.6	
No	372	98.2	99	93.4	
Treatment instauration					0.05
Yes	330	86.2	87	78.4	
No	53	13.8	24	21.6	

Table 2: Association between genotype and TESI

	TESI				Model 0		Model 1		Model 2	
	No (n=384)		Yes (n=112)							
	n	%	n	%						
					OR [95% CI]	<i>P-value</i>	OR [95% CI]	<i>P-value</i>	OR [95% CI]	<i>P-value</i>
rs2963155 (NR3C1)										
AA	207	62.5	48	50	1	0.03	1	0.05	1	0.12
AG	99	29.9	43	44.8	1.87 [1.16 ; 3.01]		1.76 [1.05 ; 2.94]		1.64 [0.97 ; 2.79]	
GG	25	7.6	5	5.2	0.86 [0.31 ; 2.37]		0.65 [0.21 ; 2.06]		0.72 [0.23 ; 2.30]	
AA/AG	306	92.4	91	94.8	1	0.43	1	0.26	1	0.38
GG	25	7.6	5	5.2	0.67 [0.25 ; 1.81]		0.53 [0.17 ; 1.63]		0.60 [0.19 ; 1.86]	
AA	207	62.5	48	50	1	0.03	1	0.09	1	0.14
GG/AG	124	37.5	48	50	1.67 [1.06 ; 2.64]		0.66 [0.4 ; 1.08]		0.68 [0.41 ; 1.14]	
rs737054 (FKBP5)										
CC	179	54.4	51	52	1	0.09	1	0.12	1	0.17
CT	129	39.2	34	34.7	0.92 [0.57 ; 1.51]		0.95 [0.56 ; 1.61]		0.99 [0.57 ; 1.72]	
TT	21	6.4	13	13.3	2.17 [1.02 ; 4.64]		2.30 [0.99 ; 5.35]		2.23 [0.94 ; 5.29]	
CC/CT	308	93.6	85	86.7	1	0.03	1	0.04	1	0.06
TT	21	6.4	13	13.3	2.24 [1.08 ; 4.67]		2.36 [1.04 ; 5.32]		2.24 [0.97 ; 5.15]	
TT/CT	150	45.6	47	48	1	0.68	1	0.65	1	0.55
CC	179	54.4	51	52	0.91 [0.58 ; 1.43]		0.89 [0.55 ; 1.46]		0.86 [0.52 ; 1.42]	
rs7208505 (SKA2)										
AA	111	44.2	26	32.5	1	0.16	1	0.11	1	0.12
AG	106	42.2	39	48.8	1.57 [0.89 ; 2.76]		1.73 [0.95 ; 3.15]		1.82 [0.98 ; 3.37]	
GG	34	13.5	15	18.8	1.88 [0.90 ; 3.96]		2.06 [0.92 ; 4.65]			
AA/AG	217	86.5	65	81.3	1	0.25	1	0.26	1	0.39
GG	34	13.5	15	18.8	1.47 [0.76 ; 2.87]		1.52 [0.74 ; 3.16]		1.40 [0.65 ; 3.01]	
AA	111	44.2	26	32.5	1	0.07	1	0.04	1	0.04
GG/AG	140	55.8	54	67.5	1.65 [0.97 ; 2.80]		1.81 [1.02 ; 3.19]		1.85 [1.03 ; 3.33]	

Model 0: Crude association

Model 1: Adjusted on sexes, lifetime suicide attempts, treatment instauration, alcohol abuse and benzodiazepine intake

Model 2: Adjusted on sexes, lifetime suicide attempts, treatment instauration, alcohol abuse, benzodiazepine intake and evolution of depression

Table 3: Association between genotype and lifetime suicide attempts

	Lifetime suicide attempts				OR [95% CI]	<i>P-value</i>
	No (n=2405)		Yes (n=322)			
	n	%	n	%		
rs28632197 (AVPR1B)						
GG	1983	79.1	266	78.5	1	0.10
AA	16	0.6	6	1.8	2.79 [1.08 ; 7.21]	
AG	508	20.3	67	19.8	0.98 [0.74 ; 1.31]	
AA/AG	524	20.9	73	21.5	1	0.79
GG	1983	79.1	266	78.5	0.96 [0.73 ; 1.27]	
GG/AG	2491	99.4	333	98.2	1	0.03
AA	16	0.6	6	1.8	2.80 [1.09 ; 7.22]	
rs1256106 (NR3C1)						
GG	798	31.5	91	26.2	1	0.03
CC	507	20	62	17.9	1.07 [0.76 ; 1.51]	
CG	1230	48.5	194	55.9	1.38 [1.06 ; 1.80]	
GG	798	31.5	91	26.2	1	0.05
CC/CG	1737	68.5	256	73.8	1.29 [1.00 ; 1.66]	
GG/CG	2028	80	285	82.1	1	0.35
CC	507	20	62	17.9	0.87 [0.65 ; 1.17]	

Dans cette étude, on trouve une tendance à l'association entre le SNP rs7208505 du gène *SKA2* et l'émergence d'IS. De façon intéressante, cette association devient significative lors des analyses multivariées, suggérant ainsi une forte association entre ce polymorphisme et l'émergence d'IS. De plus, cette association était indépendante de la rémission de la dépression impliquant donc un mécanisme indépendant de l'émergence d'IS en lien avec ce SNP. On retrouve, ici, les génotypes AG/GG associés avec l'émergence d'IS, corroborant les résultats des précédentes études sur ce SNP concernant l'allèle G. En ce qui concerne les autres SNPs, on retrouve une association significative entre le SNP rs737054 de *FKBP5* et le SNP rs2963155 de *NR3C1*, avec l'émergence d'IS mais cette association n'est pas restée significative après l'ajustement sur la rémission de la dépression. Ces résultats suggèrent qu'il existe une interaction entre ces SNPs, l'émergence d'IS et la rémission de la dépression. Pour conclure, cette étude confirme une implication de l'axe HPA dans les TCS.

E) Conclusions

A travers ce chapitre nous avons vu qu'il est difficile actuellement de trouver des biomarqueurs du risque d'émergence/aggravation des IS au cours d'un traitement antidépresseur. Les principales raisons sont : un non-consensus quant à la définition exact de l'émergence/aggravation des IS (échelles d'évaluations différentes selon les études, scores utilisés en cut-off différents) ainsi que du fait qu'il s'agit d'un phénomène avec une faible prévalence (aux alentours de 10% selon les études). Par conséquent, en ce qui concerne la recherche de biomarqueurs, et plus particulièrement de biomarqueurs génétiques, ces limites rendent la tâche difficile. Effectivement, puisque les définitions des phénotypes d'émergence/aggravation d'IS changent en fonction des études, il est difficile de répliquer des résultats. Cependant, à partir de nos trois études, nous avons pu mettre en avant un possible lien entre le type d'antidépresseur prescrit et le risque d'aggravation d'IS ; deux potentiels

biomarqueurs génétiques d'émergence d'IS que sont les SNPs A118G du gène *OPRM1* et rs7208505 du gène *SKA2*.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La recherche de biomarqueurs en psychiatrie est essentielle. En effet, il s'agit de pathologies graves impactant fortement la qualité de vie des patients et engendrant d'importants coûts pour la société. Qui plus est, ces maladies ont d'important taux de mortalité. La validation de biomarqueurs permettrait de mieux diagnostiquer les patients et de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques plus efficaces et ainsi d'améliorer le pronostic de ces patients en les prenant mieux en charge.

Concernant les TCA, nous avons observé un dysfonctionnement de certaines fonctions neuropsychologiques : la prise de décision, l'attention et la concentration. Au vu de la littérature concernant l'effet des hormones sexuelles sur les fonctions cognitives et du déficit des hormones sexuelles chez les patients TCA, nous avons émis l'hypothèse que la prise de contraception hormonale pouvait améliorer ces fonctions chez les patients TCA. Effectivement, notre étude démontre que les patients TCA prenant une contraception hormonale ont significativement de meilleurs scores aux tests neuropsychologiques concernant la prise de décision, l'attention et la concentration par rapport aux patients sans contraception hormonale. Cependant, notre étude comporte certaines limites dont notamment, un manque de données concernant la phase du cycle ovarien de nos patientes et leurs taux d'hormones sexuelles sanguins. Néanmoins, ces résultats préliminaires ouvrent la porte à des essais randomisés contrôlés sur les oestro-pogestatifs chez les patients TCA tel que l'essai de Paslakis et al qui est actuellement en cours (Paslakis et al., 2018). Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé d'une supplémentation orale d'oestro-progestatifs chez des patientes atteintes d'AN pendant une durée de 10 semaines et d'observer leurs effets sur certaines fonctions cognitives telles que la prise de décision par exemple. Il serait toutefois intéressant de réaliser ce type d'essai mais en utilisant d'autres types d'administrations tels qu'un

dispositif transdermique ou un dispositif intra-utérin. En effet, à ce jour, il n'existe pas d'études sur l'absorption et la distribution de molécules telles que les oestro-progestatifs chez les patients atteints de TCA, or ceci peut grandement influencer l'effet opéré par les molécules.

Au final, on note un déficit de certaines fonctions cognitives, un déficit en hormones sexuelles et une très probable inflammation de bas grade chez les patients TCA. Or, des études ont démontré qu'un déficit en hormones sexuelles pouvait provoquer une inflammation de bas grade au niveau cérébral (augmentation IL-1, IL-6...) de plus, celle-ci est délétère (Au et al., 2016). Il est démontré que les patients TCA ont un déficit en hormones sexuelles et des troubles cognitifs. Par conséquent, il serait intéressant pour la suite d'envisager une étude afin d'évaluer le lien entre déficit en hormones sexuelles, inflammation de bas grade et déficits neuropsychologiques. On pourrait pour se faire, envisager une étude de corrélation entre taux des cytokines pro-inflammatoires, taux d'hormones sexuelles et résultats aux tests neuropsychologiques. De plus, il serait intéressant d'observer ces trois marqueurs de manière longitudinale afin de voir leurs évolutions en fonction de la reprise de poids et/ou rémission. Les thérapies de rémediation cognitives ont démontré leur efficacité dans les TCA. Si les mécanismes physiopathologiques sous-jacents des déficits cognitifs de ces patients étaient compris, il serait alors possible d'élaborer de nouveaux traitements ciblant spécifiquement l'amélioration de ces fonctions. On pourrait ainsi significativement améliorer le pronostic des patients TCA.

En ce qui concerne les troubles des conduites suicidaires (TCS), nous nous sommes concentrés sur l'émergence/aggravation des IS au cours de l'initiation d'un traitement antidépresseur. Nous avons choisi de nous intéresser à ce phénomène puisqu'il existe peu d'études sur ce sujet malgré la polémique internationale concernant la prescription d'antidépresseurs. Or, il apparaît évident, notamment au travers du chapitre de livre que nous

avons écrit, que cette polémique ayant conduit les autorités sanitaires à émettre des alertes sur les antidépresseurs a probablement eu des effets délétères (diminution du taux de diagnostic de dépression, diminution des taux de prescriptions d'antidépresseurs...). Il est par conséquent primordial d'identifier les populations à risques de développer une émergence/aggravation des IS afin de mieux les détecter et de leur fournir une prise en charge adaptée. Nous avons vu avec notre étude comparant différentes classes d'antidépresseurs et le risque d'aggravation des IS que le type d'antidépresseur reçu pouvait impacter sur le risque d'aggravation d'IS, probablement lié aux mécanismes d'action des différentes molécules. Enfin, nous avons identifié deux biomarqueurs génétiques potentiels d'émergence d'IS au cours du traitement antidépresseur qui sont le SNP A118G du gène *OPRM1* et le SNP rs7208505 du gène *SKA2*. Ces résultats confirment une probable implication du système opioïdérique dans les TCS ainsi qu'une implication de l'axe HPA. Cependant, afin de valider ces biomarqueurs, ces résultats doivent être répliqués sur d'autres cohortes de patients. De plus, lorsqu'il y aura plus d'études disponibles il serait utile et nécessaire de réaliser une méta-analyse afin de vérifier la validité des différents résultats et des différents potentiels biomarqueurs identifiés. Enfin, il serait intéressant de réaliser d'une part une étude incluant plus de patients afin de réussir à obtenir des effectifs plus importants de patients présentant des émergences ou aggravations d'IS. D'autre part, la plupart des études réalisées, y compris les nôtres, ont été réalisées sur des patients non hospitalisés signifiant potentiellement des dépressions moins graves. Qui plus est, pour l'instant, toutes ces études ont été réalisées chez des patients souffrant d'un épisode dépressif majeur pour lesquels un traitement antidépresseur avait été instauré, or, les antidépresseurs ne sont pas prescrits uniquement aux patients souffrant de dépression. Effectivement, ceux-ci sont prescrits à des patients souffrant de troubles anxieux, de troubles obsessionnels compulsifs, de TCA ect. Il serait donc intéressant d'observer si cette émergence/aggravation d'IS est spécifique des patients

souffrant de dépression ou si cela touche aussi les patients atteints d'autres pathologies auxquels on prescrit des antidépresseurs. Pour finir, il devient primordial de trouver un consensus quant à la définition du phénotype d'émergence/aggravation des IS. Pour ce faire, on pourrait envisager l'utilisation d'une échelle commune d'évaluation des IS voir même la création d'une nouvelle échelle plus adaptée à ce phénomène.

Pour conclure, il existe de plus en plus d'études sur des biomarqueurs potentiels en psychiatrie (neuropsychologiques, biologiques et d'imagerie). Cependant, plusieurs problématiques demeurent :

- Impossibilité actuellement de savoir si certains de ces biomarqueurs sont des biomarqueurs traits ou états de la pathologie (i.e. inflammation dans l'anorexie)
- Hétérogénéité des résultats en fonction des différentes études (notamment dûs parfois à la différence de définition des phénotypes)
- Il n'existe aucune étude mesurant la sensibilité ou la spécificité de biomarqueurs potentiels
- Il faudrait pouvoir réaliser d'importantes études longitudinales afin de mesurer les variations des biomarqueurs dans le temps
- L'étiopathogénie complexe des maladies psychiatriques (interaction gène environnement) accentue la difficulté à trouver des biomarqueurs
- Plusieurs biomarqueurs semblent être communs à plusieurs pathologies psychiatriques

L'une des solutions possibles afin d'améliorer la recherche de biomarqueurs en psychiatrie semble être le projet RDoC. Le but de ce projet étant de classer les troubles mentaux selon les dimensions de comportements observables et les mesures neurobiologiques

et donc de sortir de cette classification uniquement clinique et catégorielle. L'approche transdimensionnelle de ce projet, permettrait de se concentrer principalement sur les dimensions observées dans les pathologies psychiatriques et non plus seulement sur une approche catégorielle. Ainsi le modèle d'étude proposé se base sur cette hypothèse : l'expression génique (mutations, SNP, modifications épigénétiques...) modifie la synthèse des molécules provoquant un fonctionnement différent des cellules. Ceci a pour conséquence de modifier la structure, la physiologie ou les circuits cérébraux, provoquant ainsi l'apparition des symptômes cliniques. Ce projet permettrait de mieux comprendre la genèse des pathologies psychiatriques et de trouver et valider des biomarqueurs potentiels en psychiatrie.

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des études cliniques sur l'émergence/aggravation des IS

Titre Article	Auteur	Année	Echelle de Mesure IS	Définition de l'émergence/aggravation IS
Treatment-Associated Suicidal ideation and Adverse Effects in an Open, Multicenter Trial of Fluoxetine for Aged Depressive Episodes	Perlis et al	2007	Item 3 de la HAMD	TESI : < 2 à l'inclusion puis $\geq$ 2 au cours du suivi
Emergence, persistence and resolution of suicidal ideation during treatment of depression in old age	Szanto et al	2007	Item 3 de la HAMD	TESI : < 2 à l'inclusion puis $\geq$ 2 au cours du suivi
The Emergence of Suicidal ideation during the Post-Hospital Treatment of Depressed Patients	Gaudiano et al	2008	Modified Scale for Suicidal ideation (MSSI) et item 3 de la HAMD	TESI : $\leq$ 8 au MSSI à la sortie d'hospitalisation puis $\geq$ 2 à l'item 3 de la HAMD au cours du suivi

Titre Article	Auteur	Année	Echelle de Mesure IS	Définition de l'émergence/aggravation IS
Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: An examination of citalopram in the STAR*D study	Zisook et al	2009	Item 12 de la QIDS	TESI : 0 à l'inclusion puis ≥ 1 au cours du suivi; TWOSI : augmentation de 1 point au cours du suivi
Suicidal Ideation during Treatment of depression with escitalopram and nortryptiline in Genome Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) : a clinical trial	Perroud et al	2009	Score composite calculé à partir de : item 3 de la HAMD, item 9 de la BDI et item 10 de la MADRS	SI définit par un score composite de 1SD au dessus de 0 soit un score de 1 ou plus à la BDI et HAMD et de 2 ou plus à la MADRS; N = 473 patients avec SI; TESI : 0 baseline puis SI à un des points de suivi de l'étude; TWOSI : augmentation minimale de 0,5SD par rapport au score baseline
The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with major depressive episode	Seemüller et al	2009	Item 3 de la HAMD	TESI : 0 ou 1 à l'inclusion puis ≥ 3 au cours du suivi; TWOSI : < 4 puis augmentation de minimum 1 point au cours du suivi

Titre Article	Auteur	Année	Echelle de Mesure IS	Définition de l'émergence/aggravation IS
Suicidal Events in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS)	Vitiello et al	2009	Adolescents de 12 à 17 ans ; Différentes échelles	Evénement suicidaire défini par une apparition ou une aggravation d'IS ou un comportement suicidaire
Does early improvment in major depression protect against treatment emergent suicidal ideation	Seemüller et al	2010	Item 3 de la HAMD et item 10 MADRS	TESI : 0 ou 1 à l'inclusion à l'item 3 de la HAMD ou à l'item 10 de la MADRS puis ≥ 3 à l'item 3 de la HAMD ou ≥ 4 à l'item 10 de la MADRS
Treatment-Emergent Suicidal Ideation During 4 Months of Acute Management of Unipolar Depression with SSRI Pharmacotherapy or Interpersonal Psychotherapy in a Randomized Clinical Trial	Rucci et al	2011	Item 3 de la HAMD et item 12 de la QIDS	TESI : 0 ou 1 à l'inclusion puis ≥ 2 au cours du suivi à l'une des deux échelles

Titre Article	Auteur	Année	Echelle de Mesure IS	Définition de l'émergence/aggravation IS
Poor response to antidepressants predicts new suicidal ideas and behavior in depressed outpatients	Courtet et al	2014	Item 9 de la MADRS	TESI : ≤ 1 à l'inclusion puis > 1 au cours du suivi; TWOSI : augmentation de 1 point au cours du suivi
Anxiety symptoms are linked to new-onset suicidal ideation after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder	Baek et al	2015	Item 3 de la HAMD et Item 9 de la PHQ	TESI : 0 à l'item 3 de la HAMD à l'inclusion puis ≥ 1 à l'item 9 de la PHQ au cours du suivi
Treatment Emergent Suicidal Ideation in depressed older adults	Cristancho et al	2016	Scale for Suicide Ideation (SSI)	TESI : 0 à l'inclusion puis ≥ 1 au cours du suivi

Annexe 2 : Tableau comparatif des items IS des échelles d'évaluation de la dépression

	MADRS	HAMD	QIDS	BDI
0	Aime la vie ou la prend comme elle vient	Absent	Je ne pense ni au suicide ni à la mort.	Je ne pense pas à me faire du mal
1		A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue	J'ai l'impression que la vie est vide ou je me demande s'il vaut la peine de vivre	Je pense que la mort me libérerait
2	Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères	Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même	Je pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par semaine et pendant plusieurs minutes	J'ai des plans précis pour me suicider
3		Idée ou geste de suicide	Je pense au suicide ou à la mort de façon assez détaillée plusieurs fois par jour, ou j'ai fait des plans précis de suicide, ou j'ai réellement tenté de m'enlever la vie	Si je le pouvais, je me tuerais
4	Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière	Tentative de suicide		
5				
6	Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide			

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des études génétiques sur l'émergence/aggravation des IS

Titre Article	Auteur	Année	Echelle de Mesure IS	Phénotype cas et nombres	Phénotype témoins et nombre	Gènes et SNPs étudiés	Associations significatives
Association between Treatment-Emrgent Suicidal Ideation with Citalopram and Polymorphisms Near Cyclic Adenosine Monophosphate response element binding protein in the STAR*D Study	Perlis et al	2007	Item 12 de la QIDS-C (Baseline, 30j et 60j)	0 ou 1 baseline puis 2 ou 3 à une des visites de follow-up (Si score = 1 baseline facteur d'ajustement pour les analyses) N = 124	0 ou 1 tout au long de l'étude N= 1324	CREB1 : rs 2709376, rs 2253206, rs 7569963, rs 7594560, rs 4675690	rs 4675690, rs 7569963 du gène CREB1 chez les hommes uniquement

Titre Article	Auteur	Année	Echelle de Mesure IS	Phénotype cas et nombres	Phénotype témoins et nombre	Gènes et SNPs étudiés	Associations significatives
Genetic markers of Suicidal Ideation Emerging during citalopram treatment of major depression (STAR*D)	Laje et al	2007	Item 12 de la QIDS-SR (Baseline, 2 semaines, 4 semaines, 6 semaines, 9 et 12 semaines)	0 baseline puis 1, 2 ou 3 à un moment du suivi N = 120	0 tout au long des 12 semaines de l'étude N = 1742 (765 aucune SI et 977 SI avant le début de l'étude)	68 Gènes (20 sérotonine, 16 glutamate, 3 dopamine, 4 noradrénaline, 4 neurotrophines et 21 autres) 768 SNPs	rs 2518224 de GRIK2 (génotype CC associé mais pas d'association allélique); rs4825476 de GRIA3 (allèle G associé)
Genetic markers within glutamate receptors associated with antidepressant treatment emergent suicidal ideation (MARS)	Menke et al	2008	Item 3 de la HAM-D (chaque semaine)	0 baseline puis augmentation pendant le suivi	1) tous les individus sans augmentation de l'IS qq soit l'IS de départ 2) un sous-groupe du groupe 1 qui ont eu 0 tout au long de l'étude	112 SNPs de GRIK2 (différence allélique et génotypique) et 17 SNPs de GRIA3 (différence allélique uniquement)	rs4825476 de GRIA3 mais pas rs 2518224 de GRIK2

Titre Article	Auteur	Année	Echelle de Mesure IS	Phénotype cas et nombres	Phénotype témoins et nombre	Gènes et SNPs étudiés	Associations significatives
Genome-Wide Association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients (STAR*D)	Laje et al	2009	Item 12 de la QIDS-SR (Baseline, 2 semaines, 4 semaines, 6 semaines, 9 et 12 semaines)	0 baseline puis 1, 2 ou 3 à un moment du suivi N = 90	90 contrôles assortis genre, race et ethnicité	GWAS	rs11628713 du gène PAPLN (génotype CC) et rs10903034 du gène IL28RA (génotype AA)
Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP Project	Perroud et al	2009	Score composite calculé à partir de : item 3 de la HAMD, item 9 de la BDI et item 10 de la MADRS	SI définit par un score composite de 1SD au-dessus de 0 soit un score de 1 ou plus à la BDI et HAMD et de 2 ou plus à la MADRS; N = 473 patients avec SI; TESI : 0 baseline puis SI à un des points de suivi de l'étude; TWOSI : augmentation minimale de 0,5SD par rapport au score baseline	Aucune augmentation d'IS N = 542	127 SNPs de 9 gènes (HTR1A, HTR2A, TPH1, TPH2, SCL6A4, ADRA2A, SLC6A2, BDNF, NTRK2)	rs962369, rs11030102, rs11030101, rs2030324, rs12273363 du gène BDNF, rs11195419 du gène ADRA2A, rs14399050, rs1187352, rs1778933, rs3824519 du gène NTRK2

Titre Article	Auteur	Année	Echelle de Mesure IS	Phénotype cas et nombres	Phénotype témoins et nombre	Gènes et SNPs étudiés	Associations significatives
Genome wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project	Perroud et al	2010	Score composite calculé à partir de : item 3 de la HAMD, item 9 de la BDI et item 10 de la MADRS	TESI et TWOSI (idem que précédemment) N = 244 puis que TESI (N= 48) vs aucune IS baseline et durant le suivi (N=230)	Aucune augmentation d'IS N = 462	GWAS	rs11143230, rs17628566, rs17552729, rs17628494 proches du gène GDA
Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the treatment of resistant depression in adolescents (TORDIA) study	Brent et al	2010	Adolescents de 12 à 18 ans (autres études tous sup à 18 ans); Echelle de mesure événements et idéation suicidaire : BSSRS	Evénement suicidaire défini par une apparition ou une aggravation d'IS ou un comportement suicidaire, soit une augmentation de 1 pt par rapport au score baseline de la BSSRS (N=18)		SNPs des gènes : TPH1, TPH2, HTT, SLC6A4, HTR1A, HTR2A, NET1, SLC6A2, ADRB1, MAOA, GRIK2, GRIA3, FKBP5, BDNF	rs1360780 et rs3800373 du gène FKBP5

Titre Article	Auteur	Année	Echelle de Mesure IS	Phénotype cas et nombres	Phénotype témoins et nombre	Gènes et SNPs étudiés	Associations significatives
Genome wide association study of antidepressant emergent suicidal ideation (MARS)	Menke et al	2012	Item 3 de l' HAM-D (chaque semaine)	0 baseline puis 1,2 ou 3 N = 32	2 groupes : 1) Pas d'augmentation d'IS (qq soit le score baseline) n = 329 2) 0 baseline et tout au long de l'étude N = 79	GWAS	rs1630535 près du gène Annexin A2
Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment - Data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode	Musil et al	2012	item 3 HAMD et item 10 MADRS	0 ou 1 baseline puis sup ou égal à 3 de la HAMD, ou 0 ou 1 baseline puis sup ou égal à 4 de la MADRS N = 22	2 groupes : 1) Pas d'augmentation d'IS (qq soit le score baseline) 2) 0 baseline et tout au long de l'étude	GWAS	rs1386494 du gène TPH2
Neurotrophin Genes and Antidepressant-Worsening Suicidal ideation: A Prospective Case-Control Study	Voegeli et al	2016	Item 10 MADRS	Augmentation de 2 point à l'item 10 de la MADRS au cours du suivi	Pas d'augmentation	13 SNPs des gènes BDNF et NTRK2	rs1439050 du gène NTRK2

Annexe 4 : Tableau de localisation et fonction des gènes d'intérêts dans l'émergence/aggravation des IS

Gène	Chromosome	Position	Expression	Fonction
<i>CREB1</i> (Cyclic AMP-responsive element-binding protein 1)	2	2q33.3	Ubiquitaire	Ce gène code pour un facteur de transcription qui est un membre de la famille glissière à leucine des protéines de liaison à l'ADN. Cette protéine se lie comme homodimère aux éléments de réponse de l'AMPc. La protéine est phosphorylée par plusieurs protéines kinases et induit la transcription de gènes en réponse à la stimulation hormonale de la voie de l'AMPc.
<i>GRIK2</i> (glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 2)	6	6q16.3	Principalement cérébrale	Ce produit génique appartient à la famille kainate des récepteurs du glutamate, qui sont composés de quatre sous-unités et fonctionnent comme des canaux ioniques activés par un ligand. La sous-unité codée par ce gène est soumise à une modification de l'ARN sur des sites multiples dans les premier et second domaines transmembranaires, ce qui peut modifier la structure et la fonction du complexe récepteur. Des mutations dans ce gène ont été associées à un handicap cognitif autosomique récessif

Gène	Chromosome	Position	Expression	Fonction
<i>GRIA3</i> (glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 3)	X	Xq25	Principalement cérébrale	Code pour une sous-unité d'un récepteur au glutamate appartenant à la famille des récepteurs du glutamate sensible à l'AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate), et est soumise à l'édition d'ARN. Ces récepteurs sont formés de plusieurs sous-unités qui s'assemblent pour former des canaux ioniques ligand dépendant.
<i>PAPLN</i> (papilin, proteoglycan like sulfated glycoprotein)	14	14q24.2	Ubiquitaire	Code pour la papiline, qui est une protéine de la matrice extra-cellulaire. Cette protéine a une activité peptidase et une activité inhibitrice de l'endopeptidase de type sérine
<i>IL28RA = IFNLR1</i> (interferon lambda receptor 1)	1	1p36.11	Ubiquitaire	La protéine codée par ce gène appartient à la famille des récepteurs de cytokines de classe II. Cette protéine forme un complexe récepteur avec le récepteur de l'interleukine 10, bêta (IL10RB). Il a été montré que le complexe récepteur interagit avec trois cytokines étroitement apparentées : l'interleukine 28A (IL28A), l'interleukine 28B (IL28B) et l'interleukine 29 (IL29)

Gène	Chromosome	Position	Expression	Fonction
<i>BDNF</i> (brain derived neurotrophic factor)	11	11p14.1	Principalement cérébrale	Ce gène code pour un membre de la famille des protéines du facteur de croissance nerveuse. La liaison de cette protéine à son récepteur favorise la survie neuronale dans le cerveau adulte. L'expression de ce gène est réduite chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington. Ce gène peut jouer un rôle dans la régulation de la réponse au stress et dans la biologie des troubles de l'humeur
<i>ADRA2A</i> (adrenoceptor alpha 2A)	10	10q25.2	SNC et SNP	Les récepteurs alpha-2-adrénergiques sont des membres de la superfamille des récepteurs couplés à la protéine G. Ils comprennent 3 sous-types hautement homologues: alpha2A, alpha2B et alpha2C. Ces récepteurs jouent un rôle essentiel dans la régulation de la libération des neurotransmetteurs par les nerfs sympathiques et par les neurones adrénergiques du système nerveux central. Ce gène code le sous-type alpha2A
<i>NTRK2</i> (neurotrophic receptor tyrosine kinase 2)	9	9q21.33	Principalement cérébrale	Ce gène code pour un membre de la famille des récepteurs tyrosine kinase à la neurotrophine (NTRK). Lors de la liaison de la neurotrophine, le récepteur se phosphoryle lui-même et est membre de la voie MAPK. La signalisation à travers cette kinase conduit à la différenciation cellulaire. Des mutations dans ce gène ont été associées à l'obésité et aux troubles de l'humeur.

Gène	Chromosome	Position	Expression	Fonction
<i>GDA</i> (guanine deaminase)	9	9q21.13	Ubiquitaire	Ce gène code pour une enzyme responsable de la désamination hydrolytique de la guanine. Des études dans l'orthologue de rat suggèrent que ce gène joue un rôle dans l'assemblage des microtubules.
<i>FKBP5</i> (FK506 binding protein 5)	6	6p21.31	Ubiquitaire	La protéine codée par ce gène est un membre de la famille des protéines immunophilines, qui joue un rôle dans l'immunorégulation et les processus cellulaires de base impliquant le repliement et le trafic des protéines. Il interagit également fonctionnellement avec des complexes de récepteurs hétéro-oligomères matures de la progestérone, avec la HSP90 et la protéine P23 ainsi qu'avec le récepteur aux glucocorticoïdes
<i>ANXA2</i> (Annexine A2)	15	15q22.2	Ubiquitaire	Ce gène code pour un membre de la famille des annexines. Les membres de cette famille de protéines liant les phospholipides, dépendant du calcium, jouent un rôle dans la régulation de la croissance cellulaire et dans les voies de transduction du signal.

Gène	Chromosome	Position	Expression	Fonction
<i>TPH2</i> (tryptophan hydroxylase 2)	12	12q21.1	Principalement cérébrale	Ce gène code pour un membre de la famille des hydroxylases d'acides aromatiques dépendant de la ptérine. La protéine codée catalyse la première étape limitante de la vitesse dans la biosynthèse de la sérotonine. Des mutations de ce gène peuvent être associées à des maladies psychiatriques telles que le trouble affectif bipolaire et la dépression majeure
<i>SKA2</i> (spindle and kinetochore associated complex subunit 2)	17	17q22	Ubiquitaire	Ce gène code pour la protéine du même nom qui est une sous-unité du complexe SKA. Ce complexe est nécessaire durant la phase de mitose et est responsable de l'attachement du microtubule au kinétochore des chromosomes.
<i>OPRM1</i> (opioid receptor mu 1)	6	6q25.2	Principalement cérébrale	Ce gene code pour l'un des 3 récepteurs aux opioïdes, le récepteur mu. C'est le principal récepteur des opioïdes endogènes telles que la beta-endorphine et l'enkephaline.
<i>OPRK1</i> (opioid receptor kappa 1)	8	8q11.23	Principalement cérébrale	Ce gene code pour l'un des 3 récepteurs aux opioïdes, le récepteur kappa.

BIBLIOGRAPHIE

- Akram, F., Giordano, J., 2017. Research Domain Criteria as Psychiatric Nosology. *Camb. Q. Healthc. Ethics CQ Int. J. Healthc. Ethics Comm.* 26, 592–601.
<https://doi.org/10.1017/S096318011700010X>
- al, M.E., et, n.d. Association of eating disorders with catechol-o-methyltransferase gene functional polymorphism. - PubMed - NCBI [WWW Document]. URL <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/17028449> (accessed 4.5.18).
- Almey, A., Milner, T.A., Brake, W.G., 2015. Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females. *Horm. Behav.* 74, 125–138. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.010>
- Ancelin, M.L., Ritchie, K., 2005. Lifelong endocrine fluctuations and related cognitive disorders. *Curr. Pharm. Des.* 11, 4229–4252.
- Arcelus, J., Mitchell, A.J., Wales, J., Nielsen, S., 2011. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 724–731. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.74>
- Arroll, B., Elley, C.R., Fishman, T., Goodyear-Smith, F.A., Kenealy, T., Blashki, G., Kerse, N., Macgillivray, S., 2009. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007954.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007954>
- Au, A., Feher, A., McPhee, L., Jessa, A., Oh, S., Einstein, G., 2016. Estrogens, inflammation and cognition. *Front. Neuroendocrinol.* 40, 87–100.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.01.002>
- Bachner-Melman, R., Lerer, E., Zohar, A.H., Kremer, I., Elizur, Y., Nemanov, L., Golan, M., Blank, S., Gritsenko, I., Ebstein, R.P., 2007. Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 144B, 748–756.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30505>
- Baek, J.H., Heo, J.Y., Fava, M., Mischoulon, D., Nierenberg, A., Hong, J.P., Roh, S., Jeon, H.J., 2015. Anxiety symptoms are linked to new-onset suicidal ideation after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 187, 183–187. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.006>
- Baldwin, D.S., Hou, R., Gordon, R., Huneke, N.T.M., Garner, M., 2017. Pharmacotherapy in Generalized Anxiety Disorder: Novel Experimental Medicine Models and Emerging Drug Targets. *CNS Drugs* 31, 307–317. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0423-2>
- Barbarich-Marsteller, N.C., Foltin, R.W., Walsh, B.T., 2011. Does anorexia nervosa resemble an addiction? *Curr. Drug Abuse Rev.* 4, 197–200.
- Baskaran, C., Cunningham, B., Plessow, F., Singhal, V., Woolley, R., Ackerman, K.E., Slattery, M., Lee, H., Lawson, E.A., Eddy, K., Misra, M., 2017a. Estrogen Replacement Improves Verbal Memory and Executive Control in Oligomenorrheic/Amenorrheic Athletes in a Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Psychiatry* 78, e490–e497. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10544>

- Baskaran, C., Misra, M., Klibanski, A., 2017b. Effects of Anorexia Nervosa on the Endocrine System. *Pediatr. Endocrinol. Rev. PER* 14, 302–311.
<https://doi.org/10.17458/per.vol14.2017.BMK.effectsanorexianervosa>
- Bates, M.E., Lemay, E.P., 2004. The d2 Test of Attention: Construct validity and extensions in scoring techniques. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 10.
<https://doi.org/10.1017/S135561770410307X>
- Beck, A.T., Steer, R.A., Carbin, M.G., 1988. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* 8, 77–100.
[https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571.
- Ben-Efraim, Y.J., Wasserman, D., Wasserman, J., Sokolowski, M., 2013. Family-based study of AVPR1B association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 38, 1504–1511. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.49>
- Bergen, A.W., Yeager, M., Welch, R.A., Haque, K., Ganjei, J.K., van den Bree, M.B.M., Mazzanti, C., Nardi, I., Fichter, M.M., Halmi, K.A., Kaplan, A.S., Strober, M., Treasure, J., Woodside, D.B., Bulik, C.M., Bacanu, S.-A., Devlin, B., Berrettini, W.H., Goldman, D., Kaye, W.H., 2005. Association of multiple DRD2 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 30, 1703–1710. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300719>
- Bernert, R.A., Luckenbaugh, D.A., Duncan, W.C., Iwata, N.G., Ballard, E.D., Zarate, C.A., 2017. Sleep architecture parameters as a putative biomarker of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *J. Affect. Disord.* 208, 309–315.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.050>
- Berrettini, W., 2016. Alcohol addiction and the mu-opioid receptor. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 65, 228–233.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.07.011>
- Biomarkers Definitions Working Group., 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69, 89–95.
<https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Biomarqueurs et produits de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [WWW Document], n.d. URL [http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/(offset)/0) (accessed 4.27.18).
- Boks, M.P., Rutten, B.P.F., Geuze, E., Houtepen, L.C., Vermetten, E., Kaminsky, Z., Vinkers, C.H., 2016. SKA2 Methylation is Involved in Cortisol Stress Reactivity and Predicts the Development of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) After Military Deployment. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 41, 1350–1356. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.286>
- Bollen, J., Trick, L., Llewellyn, D., Dickens, C., 2017. The effects of acute inflammation on cognitive functioning and emotional processing in humans: A systematic review of experimental studies. *J. Psychosom. Res.* 94, 47–55.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.01.002>

- Bonenberger, M., Plener, P.L., Groschwitz, R.C., Grön, G., Abler, B., 2015a. Polymorphism in the μ -opioid receptor gene (OPRM1) modulates neural processing of physical pain, social rejection and error processing. *Exp. Brain Res.* 233, 2517–2526. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4322-9>
- Bonenberger, M., Plener, P.L., Groschwitz, R.C., Grön, G., Abler, B., 2015b. Polymorphism in the μ -opioid receptor gene (OPRM1) modulates neural processing of physical pain, social rejection and error processing. *Exp. Brain Res.* 233, 2517–2526. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4322-9>
- Bonjour, J.P., Theintz, G., Buchs, B., Slosman, D., Rizzoli, R., 1991. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73, 555–563. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-3-555>
- Brandl, E.J., Kennedy, J.L., Müller, D.J., 2014. Pharmacogenetics of antipsychotics. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 59, 76–88. <https://doi.org/10.1177/070674371405900203>
- Brent, D., Melhem, N., Ferrell, R., Emslie, G., Wagner, K.D., Ryan, N., Vitiello, B., Birmaher, B., Mayes, T., Zelazny, J., Onorato, M., Devlin, B., Clarke, G., DeBar, L., Keller, M., 2010. Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *Am. J. Psychiatry* 167, 190–197. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040576>
- Brickenkamp, R., 2007. Manuel D2 Test d'Attention Concentrée, Hogrefe. ed.
- Brickenkamp, R., 1998. D2: test d'attention concentrée. Éditions du Centre de psychologie appliquée.
- Brinton, R.D., 2004. Impact of estrogen therapy on Alzheimer's disease: a fork in the road? *CNS Drugs* 18, 405–422.
- Brogan, A., Hevey, D., Pignatti, R., 2010. Anorexia, bulimia, and obesity: shared decision making deficits on the Iowa Gambling Task (IGT). *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 16, 711–715. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000354>
- Brown, K.M.O., Bujac, S.R., Mann, E.T., Campbell, D.A., Stubbins, M.J., Blundell, J.E., 2007. Further evidence of association of OPRD1 & HTR1D polymorphisms with susceptibility to anorexia nervosa. *Biol. Psychiatry* 61, 367–373. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.007>
- Brown, M., Loeb, K.L., McGrath, R.E., Tiersky, L., Zucker, N., Carlin, A., 2018. Executive functioning and central coherence in anorexia nervosa: Pilot investigation of a neurocognitive endophenotype. *Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc.* <https://doi.org/10.1002/erv.2597>
- Buelow, M.T., Suhr, J.A., 2009. Construct Validity of the Iowa Gambling Task. *Neuropsychol. Rev.* 19, 102–114. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9083-4>
- Button, E.J., Chadalavada, B., Palmer, R.L., 2010. Mortality and predictors of death in a cohort of patients presenting to an eating disorders service. *Int. J. Eat. Disord.* 43, 387–392. <https://doi.org/10.1002/eat.20715>
- Calati, R., Olié, E., Ritchie, K., Artero, S., Courtet, P., 2017. Suicidal Ideation and Suicide Attempts in the Elderly Associated with Opioid Use and Pain Sensitivity. *Psychother. Psychosom.* 86, 373–375. <https://doi.org/10.1159/000478021>

- Capuron, L., Miller, A.H., 2011. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol. Ther.* 130, 226–238. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.014>
- Carroll, R., Metcalfe, C., Gunnell, D., 2014. Hospital Presenting Self-Harm and Risk of Fatal and Non-Fatal Repetition: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 9, e89944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089944>
- Carver, C.S., Johnson, S.L., Kim, Y., 2016. Mu opioid receptor polymorphism, early social adversity, and social traits. *Soc. Neurosci.* 11, 515–524. <https://doi.org/10.1080/17470919.2015.1114965>
- Cavedini, P., Bassi, T., Ubbiali, A., Casolari, A., Giordani, S., Zorzi, C., Bellodi, L., 2004. Neuropsychological investigation of decision-making in anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 127, 259–266. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.03.012>
- Chan, T.W.S., Ahn, W.-Y., Bates, J.E., Busemeyer, J.R., Guillaume, S., Redgrave, G.W., Danner, U.N., Courtet, P., 2014. Differential impairments underlying decision making in anorexia nervosa and bulimia nervosa: a cognitive modeling analysis. *Int. J. Eat. Disord.* 47, 157–167. <https://doi.org/10.1002/eat.22223>
- Chui, H.T., Christensen, B.K., Zipursky, R.B., Richards, B.A., Hanratty, M.K., Kabani, N.J., Mikulis, D.J., Katzman, D.K., 2008. Cognitive Function and Brain Structure in Females With a History of Adolescent-Onset Anorexia Nervosa. *Pediatrics* 122, e426–e437. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0170>
- Corcos, M., Guilbaud, O., Paterniti, S., Moussa, M., Chambry, J., Chaouat, G., Consoli, S.M., Jeammet, P., 2003. Involvement of cytokines in eating disorders: a critical review of the human literature. *Psychoneuroendocrinology* 28, 229–249.
- Cougnard, A., Verdoux, H., Grolleau, A., Moride, Y., Begaud, B., Tournier, M., 2009. Impact of antidepressants on the risk of suicide in patients with depression in real-life conditions: a decision analysis model. *Psychol. Med.* 39, 1307–1315. <https://doi.org/10.1017/S003329170800473X>
- Courtet, P., 2013. *Suicide et environnement social*. Dunod, Paris.
- Courtet, P., 2010. *Suicides et tentatives de suicide*. Médecine-sciences Flammarion, Paris.
- Courtet, P., Giner, L., Seneque, M., Guillaume, S., Olie, E., Ducasse, D., 2016. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World J. Biol. Psychiatry* 17, 564–586. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1054879>
- Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J., Gorwood, P., 2014a. Poor response to antidepressants predicts new suicidal ideas and behavior in depressed outpatients. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 24, 1650–1658. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.007>
- Courtet, P., Lopez-Castroman, J., Jaussent, I., Gorwood, P.A.P.M., 2014b. Antidepressant dosage and suicidal ideation. *JAMA Intern. Med.* 174, 1863–1865. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4509>
- Courtet, P., Olié, É., 2014. [Antidepressants do prevent suicide, at least pending something better...]. *Bull. Académie Natl. Médecine* 198, 881–892.
- Crawford, J.R., Deary, I.J., Starr, J., Whalley, L.J., 2001. The NART as an index of prior intellectual functioning: a retrospective validity study covering a 66-year interval. *Psychol. Med.* 31. <https://doi.org/10.1017/S0033291701003634>

- Cremniter, D., Thenault, M., Jamain, S., Meidinger, A., Delmas, C., Gaillard, M., 1994. Serotonine and suicide: a preliminary study concerning a sample of violent suicidal patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 18, 871–878.
- Cristancho, P., O'Connor, B., Lenze, E.J., Blumberger, D.M., Reynolds, C.F., Dixon, D., Mulsant, B.H., 2017. Treatment Emergent Suicidal Ideation in depressed older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 32, 596–604. <https://doi.org/10.1002/gps.4498>
- Cummings, J., Ward, T.H., Greystoke, A., Ranson, M., Dive, C., 2008. Biomarker method validation in anticancer drug development. *Br. J. Pharmacol.* 153, 646–656. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707441>
- Currier, D., Mann, J.J., 2008. Stress, genes and the biology of suicidal behavior. *Psychiatr. Clin. North Am.* 31, 247–269. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2008.01.005>
- Dalton, B., Bartholdy, S., Robinson, L., Solmi, M., Ibrahim, M.A.A., Breen, G., Schmidt, U., Himmerich, H., 2018. A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders. *J. Psychiatr. Res.* 103, 252–264. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.06.002>
- Danner, U.N., Sanders, N., Smeets, P.A.M., van Meer, F., Adan, R.A.H., Hoek, H.W., van Elburg, A.A., 2012. Neuropsychological weaknesses in anorexia nervosa: set-shifting, central coherence, and decision making in currently ill and recovered women. *Int. J. Eat. Disord.* 45, 685–694. <https://doi.org/10.1002/eat.22007>
- Dantzer, R., 2009. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 29, 247–264. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.002>
- Darcy, A.M., Fitzpatrick, K.K., Colborn, D., Manasse, S., Datta, N., Aspen, V., Shields, C.S., Le Grange, D., Lock, J., 2012. Set-shifting among adolescents with bulimic spectrum eating disorders. *Psychosom. Med.* 74, 869–872. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31826af636>
- Darcy, A.M., Fitzpatrick, K.K., Manasse, S.M., Datta, N., Klabunde, M., Colborn, D., Aspen, V., Stiles-Shields, C., Labuschagne, Z., Le Grange, D., Lock, J., 2015. Central coherence in adolescents with bulimia nervosa spectrum eating disorders. *Int. J. Eat. Disord.* 48, 487–493. <https://doi.org/10.1002/eat.22340>
- Davis, C., Levitan, R.D., Yilmaz, Z., Kaplan, A.S., Carter, J.C., Kennedy, J.L., 2012. Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: genotypes and sub-phenotypes. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 38, 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.002>
- Demazeux, S., Pidoux, V., 2015. Le projet RDoC - La classification psychiatrique de demain ? *médecine/sciences* 31, 792–796. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153108019>
- Desseilles, M., Perroud, N., Guillaume, S., Jausent, I., Genty, C., Malafosse, A., Courtet, P., 2012. Is it valid to measure suicidal ideation by depression rating scales? *J. Affect. Disord.* 136, 398–404. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.013>
- Duncan, L., Yilmaz, Z., Gaspar, Helena, Walters, R., Goldstein, J., Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Ripke, S., Eating Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Thornton, L., Hinney, A., Daly, M., Sullivan, P.F., Zeggini, E., Breen, G., Bulik, C.M., Duncan, L., Yilmaz, Z., Gaspar, Héléna, Walters, R., Goldstein, J., Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Ripke, S., Adan, R., Alfredsson, L., Ando, T., Andreassen, O., Aschauer, H., Baker, J., Barrett, J., Bencko, V., Bergen, A., Berrettini,

- W., Birgegård, A., Boni, C., Perica, V.B., Brandt, H., Burghardt, R., Carlberg, L., Cassina, M., Cesta, C., Cichon, S., Clementi, M., Cohen-Woods, S., Coleman, J., Cone, R., Courtet, P., Crawford, S., Crow, S., Crowley, J., Danner, U., Davis, O., de Zwaan, M., Dedoussis, G., Degortes, D., DeSocio, J., Dick, D., Dikeos, D., Dina, C., Ding, B., Dmitrzak-Weglarz, M., Docampo, E., Egberts, K., Ehrlich, S., Escaramís, G., Esko, T., Espeseth, T., Estivill, X., Favaro, A., Fernández-Aranda, F., Fichter, M., Finan, C., Fischer, K., Floyd, J., Föcker, M., Foretova, L., Forzan, M., Fox, C., Franklin, C., Gaborieau, V., Gallinger, S., Gambaro, G., Giegling, I., Gonidakis, F., Gorwood, P., Gratacos, M., Guillaume, S., Guo, Y., Hakonarson, H., Halmi, K., Harrison, R., Hatzikotoulas, K., Hauser, J., Hebebrand, J., Helder, S., Hendriks, J., Herms, S., Herpertz-Dahlmann, B., Herzog, W., Hilliard, C., Huckins, L., Hudson, J., Huemer, J., Imgart, H., Inoko, H., Jall, S., Jamain, S., Janout, V., Jiménez-Murcia, S., Johnson, C., Jordan, J., Julià, A., Juréus, A., Kalsi, G., Kaplan, A., Kaprio, J., Karhunen, L., Karwautz, A., Kas, M., Kaye, W., Kennedy, M., Kennedy, J., Keski-Rahkonen, A., Kiezebrink, K., Kim, Y.-R., Klareskog, L., Klump, K., Knudsen, G.P., Koeleman, B., Koubek, D., La Via, M., Landén, M., Le Hellard, S., Leboyer, M., Levitan, R., Li, D., Lichtenstein, P., Lilenfeld, L., Lissowska, J., Lundervold, A., Magistretti, P., Maj, M., Mannik, K., Marsal, S., Kaminska, D., Martin, N., Mattingsdal, M., McDevitt, S., McGuffin, P., Merl, E., Metspalu, A., Meulenbelt, I., Micali, N., Mitchell, J., Mitchell, K., Monteleone, P., Monteleone, A.M., Montgomery, G., Mortensen, P., Munn-Chernoff, M., Müller, T., Nacmias, B., Navratilova, M., Nilsson, I., Norring, C., Ntalla, I., Ophoff, R., O'Toole, J., Palotie, A., Pantel, J., Papezova, H., Parker, R., Pinto, D., Rabionet, R., Raevuori, A., Rajewski, A., Ramoz, N., Rayner, N.W., Reichborn-Kjennerud, T., Ricca, V., Ripatti, S., Ritschel, F., Roberts, M., Rotondo, A., Rujescu, D., Rybakowski, F., Santonastaso, P., Scherag, A., Scherer, S., Schmidt, U., Schork, N., Schosser, A., Scott, L., Seitz, J., Slachtova, L., Sladek, R., Slagboom, P.E., 't Landt, M.S.-O., Slopian, A., Smith, T., Soranzo, N., Sorbi, S., Southam, L., Steen, V., Strengman, E., Strober, M., Szatkiewicz, J., Szeszenia-Dabrowska, N., Tachmazidou, I., Tenconi, E., Tortorella, A., Tozzi, F., Treasure, J., Tschöp, M., Tsitsika, A., Tziouvas, K., van Elburg, A., van Furth, E., Wade, T., Wagner, G., Walton, E., Watson, H., Wichmann, H.-E., Widen, E., Woodside, D.B., Yanovski, J., Yao, S., Zerwas, S., Zipfel, S., Thornton, L., Hinney, A., Daly, M., Sullivan, P.F., Zeggini, E., Breen, G., Bulik, C.M., 2017. Significant Locus and Metabolic Genetic Correlations Revealed in Genome-Wide Association Study of Anorexia Nervosa. *Am. J. Psychiatry* 174, 850–858. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121402>
- Dwivedi, Y., Rao, J.S., Rizavi, H.S., Kotowski, J., Conley, R.R., Roberts, R.C., Tamminga, C.A., Pandey, G.N., 2003. Abnormal expression and functional characteristics of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in postmortem brain of suicide subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 273–282.
- Egan, K.R., Gleason, C.E., 2012. Longer duration of hormonal contraceptive use predicts better cognitive outcomes later in life. *J. Womens Health* 2002 21, 1259–1266. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3522>

- Ehrich, E., Turncliff, R., Du, Y., Leigh-Pemberton, R., Fernandez, E., Jones, R., Fava, M., 2015. Evaluation of opioid modulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 40, 1448–1455. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.330>
- Eichen, D.M., Matheson, B.E., Appleton-Knapp, S.L., Boutelle, K.N., 2017. Neurocognitive Treatments for Eating Disorders and Obesity. *Curr. Psychiatry Rep.* 19, 62. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0813-7>
- Elzakkars, I.F.F.M., Danner, U.N., Grisso, T., Hoek, H.W., van Elburg, A.A., 2018. Assessment of mental capacity to consent to treatment in anorexia nervosa: A comparison of clinical judgment and MacCAT-T and consequences for clinical practice. *Int. J. Law Psychiatry* 58, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2018.02.001>
- Elzakkars, I.F.F.M., Danner, U.N., Sternheim, L.C., McNeish, D., Hoek, H.W., van Elburg, A.A., 2017. Mental capacity to consent to treatment and the association with outcome: A longitudinal study in patients with anorexia nervosa. *BJPsych Open* 3, 147–153. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.003905>
- Ensor, J.E., 2014. Biomarker validation: common data analysis concerns. *The Oncologist* 19, 886–891. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0061>
- Escribá, P.V., Ozaita, A., García-Sevilla, J.A., 2004. Increased mRNA Expression of α 2A-Adrenoceptors, Serotonin Receptors and μ -Opioid Receptors in the Brains of Suicide Victims. *Neuropsychopharmacology* 29, 1512–1521. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300459>
- Fairburn, C.G., Harrison, P.J., 2003. Eating disorders. *Lancet Lond. Engl.* 361, 407–416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12378-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12378-1)
- Falcon, E., Browne, C.A., Leon, R.M., Fleites, V.C., Sweeney, R., Kirby, L.G., Lucki, I., 2016a. Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 41, 2344–2351. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.38>
- Falcon, E., Browne, C.A., Leon, R.M., Fleites, V.C., Sweeney, R., Kirby, L.G., Lucki, I., 2016b. Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1038/npp.2016.38>
- Fava, M., Memisoglu, A., Thase, M.E., Bodkin, J.A., Trivedi, M.H., de Somer, M., Du, Y., Leigh-Pemberton, R., DiPetrillo, L., Silverman, B., Ehrich, E., 2016. Opioid Modulation With Buprenorphine/Samidorphan as Adjunctive Treatment for Inadequate Response to Antidepressants: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry* 173, 499–508. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15070921>
- Fonnum, F., 1984. Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J. Neurochem.* 42, 1–11.
- Fonseka, T.M., Müller, D.J., Kennedy, S.H., 2016. Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications. *Mol. Neuropsychiatry* 2, 1–14. <https://doi.org/10.1159/000441521>
- Friedman, R.A., 2014. Antidepressants' black-box warning--10 years later. *N. Engl. J. Med.* 371, 1666–1668. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1408480>

- Frisch, A., Laufer, N., Danziger, Y., Michaelovsky, E., Leor, S., Carel, C., Stein, D., Fenig, S., Mimouni, M., Apter, A., Weizman, A., 2001. Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients. *Mol. Psychiatry* 6, 243–245. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000830>
- Frith, U., Morton, J., Leslie, A.M., 1991. The cognitive basis of a biological disorder: autism. *Trends Neurosci.* 14, 433–438.
- Gabilondo, A.M., Meana, J.J., García-Sevilla, J.A., 1995. Increased density of mu-opioid receptors in the postmortem brain of suicide victims. *Brain Res.* 682, 245–250.
- Gargiulo-Monachelli, G.M., Campos-Melo, D., Droppelmann, C.A., Keller, B.A., Leystra-Lantz, C., De Nicola, A.F., Gonzalez Deniselle, M.C., Volkening, K., Strong, M.J., 2014. Expression and cellular localization of the classical progesterone receptor in healthy and amyotrophic lateral sclerosis affected spinal cord. *Eur. J. Neurol.* 21, 273–280.e11. <https://doi.org/10.1111/ene.12291>
- Garlow, S.J., Kinkead, B., Thase, M.E., Judd, L.L., Rush, A.J., Yonkers, K.A., Kupfer, D.J., Frank, E., Schettler, P.J., Rapaport, M.H., 2013. Fluoxetine increases suicide ideation less than placebo during treatment of adults with minor depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 47, 1199–1203. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.025>
- Garner, D.M., 1993. Pathogenesis of anorexia nervosa. *Lancet Lond. Engl.* 341, 1631–1635.
- Gassaway, M.M., Rives, M.-L., Kruegel, A.C., Javitch, J.A., Sames, D., 2014. The atypical antidepressant and neurorestorative agent tianeptine is a μ -opioid receptor agonist. *Transl. Psychiatry* 4, e411. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.30>
- Gaudiano, B.A., Andover, M.S., Miller, I.W., 2008. The emergence of suicidal ideation during the post-hospital treatment of depressed patients. *Suicide Life. Threat. Behav.* 38, 539–551. <https://doi.org/10.1521/suli.2008.38.5.539>
- Gerra, G., Leonardi, C., Cortese, E., D'Amore, A., Lucchini, A., Strepparola, G., Serio, G., Farina, G., Magnelli, F., Zaimovic, A., Mancini, A., Turci, M., Manfredini, M., Donnini, C., 2007. Human kappa opioid receptor gene (OPRK1) polymorphism is associated with opiate addiction. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 144B, 771–775. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30510>
- Girard, R., Météreau, E., Thomas, J., Pugeat, M., Qu, C., Dreher, J.-C., 2017. Hormone therapy at early post-menopause increases cognitive control-related prefrontal activity. *Sci. Rep.* 7, 44917. <https://doi.org/10.1038/srep44917>
- Gleaves, David H., Lowe, M.R., Green, B.A., Cororve, M.B., Williams, T.L., 2000. Do anorexia and bulimia nervosa occur on a continuum? A taxometric analysis. *Behav. Ther.* 31, 195–219. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(00\)80012-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(00)80012-X)
- Gleaves, D. H., Lowe, M.R., Snow, A.C., Green, B.A., Murphy-Eberenz, K.P., 2000. Continuity and discontinuity models of bulimia nervosa: a taxometric investigation. *J. Abnorm. Psychol.* 109, 56–68.
- Godart, N., Radon, L., Curt, F., Duclos, J., Perdereau, F., Lang, F., Venisse, J.L., Halfon, O., Bizouard, P., Loas, G., Corcos, M., Jeammet, P., Flament, M.F., 2015. Mood disorders in eating disorder patients: Prevalence and chronology of ONSET. *J. Affect. Disord.* 185, 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.039>

- Gogos, A., Wu, Y.C., Williams, A.S., Byrne, L.K., 2014. The effects of ethinylestradiol and progestins (“the pill”) on cognitive function in pre-menopausal women. *Neurochem. Res.* 39, 2288–2300. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1444-6>
- Gong, Q., He, Y., 2015. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol. Psychiatry* 77, 223–235. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.009>
- Gorwood, P., Kipman, A., Foulon, C., 2003. The human genetics of anorexia nervosa. *Eur. J. Pharmacol.* 480, 163–170.
- Greden, J.F., 2001. The burden of recurrent depression: causes, consequences, and future prospects. *J. Clin. Psychiatry* 62 Suppl 22, 5–9.
- Grunebaum, M.F., Ellis, S.P., Duan, N., Burke, A.K., Oquendo, M.A., John Mann, J., 2012. Pilot randomized clinical trial of an SSRI vs bupropion: effects on suicidal behavior, ideation, and mood in major depression. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 37, 697–706. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.247>
- Guenoun, R., Meffre, D., Labombarda, F., Gonzalez, S.L., Gonzalez Deniselle, M.C., Stein, D.G., De Nicola, A.F., Schumacher, M., 2008. The membrane-associated progesterone-binding protein 25-Dx: expression, cellular localization and up-regulation after brain and spinal cord injuries. *Brain Res. Rev.* 57, 493–505. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.009>
- Guillaume, S., 2011. Apport de la neuropsychologie et de la stimulation magnétique transcranienne dans l’étude des troubles des conduites alimentaires.
- Guillaume, S., Gorwood, P., Jollant, F., Van den Eynde, F., Courtet, P., Richard-Devantoy, S., 2015. Impaired decision-making in symptomatic anorexia and bulimia nervosa patients: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 45, 3377–3391. <https://doi.org/10.1017/S003329171500152X>
- Guillaume, S., Jollant, F., Jaussent, I., Lawrence, N., Malafosse, A., Courtet, P., 2009. Somatic markers and explicit knowledge are both involved in decision-making. *Neuropsychologia* 47, 2120–2124. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.003>
- Guintivano, J., Brown, T., Newcomer, A., Jones, M., Cox, O., Maher, B.S., Eaton, W.W., Payne, J.L., Wilcox, H.C., Kaminsky, Z.A., 2014. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *Am. J. Psychiatry* 171, 1287–1296. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010008>
- Happé, F.G.E., Booth, R.D.L., 2008. The power of the positive: revisiting weak coherence in autism spectrum disorders. *Q. J. Exp. Psychol.* 2006 61, 50–63. <https://doi.org/10.1080/17470210701508731>
- Hergenroeder, A.C., 1995. Bone mineralization, hypothalamic amenorrhea, and sex steroid therapy in female adolescents and young adults. *J. Pediatr.* 126, 683–689.
- Hettema, J.M., An, S.-S., van den Oord, E.J.C.G., Neale, M.C., Kendler, K.S., Chen, X., 2009. Association study of CREB1 with Major Depressive Disorder and related phenotypes. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 150B, 1128–1132. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30935>
- Himmerich, H., Fulda, S., Linseisen, J., Seiler, H., Wolfram, G., Himmerich, S., Gedrich, K., Pollmächer, T., 2006. TNF-alpha, soluble TNF receptor and interleukin-6 plasma levels in the general population. *Eur. Cytokine Netw.* 17, 196–201.

- Hindmarch, T., Hotopf, M., Owen, G.S., 2013. Depression and decision-making capacity for treatment or research: a systematic review. *BMC Med. Ethics* 14, 54. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-14-54>
- Hinney, A., Scherag, S., Hebebrand, J., 2010. Genetic findings in anorexia and bulimia nervosa. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 94, 241–270. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375003-7.00009-1>
- Hoek, H.W., 2006. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* 19, 389–394. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000228759.95237.78>
- Holliday, J., Tchanturia, K., Landau, S., Collier, D., Treasure, J., 2005. Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *Am. J. Psychiatry* 162, 2269–2275. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2269>
- Hosang, G.M., Shiles, C., Tansey, K.E., McGuffin, P., Uher, R., 2014. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 12, 7. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-7>
- Hsu, D.T., Sanford, B.J., Meyers, K.K., Love, T.M., Hazlett, K.E., Walker, S.J., Mickey, B.J., Koeppe, R.A., Langenecker, S.A., Zubietta, J.-K., 2015. It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 20, 193–200. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.185>
- Ilgen, M.A., Bohnert, A.S.B., Ganoczy, D., Bair, M.J., McCarthy, J.F., Blow, F.C., 2016. Opioid dose and risk of suicide. *Pain* 157, 1079–1084. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000484>
- Jáuregui-Lobera, I., 2013. Neuropsychology of eating disorders: 1995-2012. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 415–430. <https://doi.org/10.2147/NDT.S42714>
- Jeyaparakash, A.A., Santamaria, A., Jayachandran, U., Chan, Y.W., Benda, C., Nigg, E.A., Conti, E., 2012. Structural and functional organization of the Ska complex, a key component of the kinetochore-microtubule interface. *Mol. Cell* 46, 274–286. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.03.005>
- Jiang, Z., Rajamanickam, S., Justice, N.J., 2018. Local Corticotropin-Releasing Factor Signaling in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 38, 1874–1890. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1492-17.2017>
- Jokinen, J., Boström, A.E., Dadfar, A., Ciuculete, D.M., Chatzittofis, A., Åsberg, M., Schiöth, H.B., 2018. Epigenetic Changes in the CRH Gene are Related to Severity of Suicide Attempt and a General Psychiatric Risk Score in Adolescents. *EBioMedicine* 27, 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.12.018>
- Jollant, F., Lawrence, N.L., Olié, E., Guillaume, S., Courtet, P., 2011. The suicidal mind and brain: a review of neuropsychological and neuroimaging studies. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 12, 319–339. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.556200>
- Juruena, M.F., 2014. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. *Epilepsy Behav.* EB 38, 148–159. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.020>

- Kahl, K.G., Kruse, N., Rieckmann, P., Schmidt, M.H., 2004. Cytokine mRNA expression patterns in the disease course of female adolescents with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 29, 13–20.
- Kaminsky, Z., Wilcox, H.C., Eaton, W.W., Van Eck, K., Kilaru, V., Jovanovic, T., Klengel, T., Bradley, B., Binder, E.B., Ressler, K.J., Smith, A.K., 2015. Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. *Transl. Psychiatry* 5, e627. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.105>
- Kaye, W.H., Wierenga, C.E., Bailer, U.F., Simmons, A.N., Bischoff-Grethe, A., 2013a. Nothing tastes as good as skinny feels: the neurobiology of anorexia nervosa. *Trends Neurosci.* 36, 110–120. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.003>
- Kaye, W.H., Wierenga, C.E., Bailer, U.F., Simmons, A.N., Wagner, A., Bischoff-Grethe, A., 2013b. Does a shared neurobiology for foods and drugs of abuse contribute to extremes of food ingestion in anorexia and bulimia nervosa? *Biol. Psychiatry* 73, 836–842. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.002>
- Keel, P.K., Brown, T.A., 2010. Update on course and outcome in eating disorders. *Int. J. Eat. Disord.* 43, 195–204. <https://doi.org/10.1002/eat.20810>
- Keel, P.K., Mitchell, J.E., 1997. Outcome in bulimia nervosa. *Am. J. Psychiatry* 154, 313–321. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.3.313>
- Keilp, J.G., Stanley, B.H., Beers, S.R., Melhem, N.M., Burke, A.K., Cooper, T.B., Oquendo, M.A., Brent, D.A., John Mann, J., 2016. Further evidence of low baseline cortisol levels in suicide attempters. *J. Affect. Disord.* 190, 187–192. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.012>
- Kelley, K.W., Bluthé, R.-M., Dantzer, R., Zhou, J.-H., Shen, W.-H., Johnson, R.W., Broussard, S.R., 2003. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain. Behav. Immun.* 17, 112–118. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00077-6](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00077-6)
- Keski-Rahkonen, A., Mustelin, L., 2016. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr. Opin. Psychiatry* 29, 340–345. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000278>
- Kiecolt-Glaser, J.K., Derry, H.M., Fagundes, C.P., 2015. Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat. *Am. J. Psychiatry* 172, 1075–1091. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020152>
- Kiezebrink, K., Mann, E.T., Bujac, S.R., Stubbins, M.J., Campbell, D.A., Blundell, J.E., 2010. Evidence of complex involvement of serotonergic genes with restrictive and binge purge subtypes of anorexia nervosa. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 11, 824–833. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.484550>
- Korol, D.L., Pisani, S.L., 2015. Estrogens and cognition: Friends or foes?: An evaluation of the opposing effects of estrogens on learning and memory. *Horm. Behav.* 74, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.017>
- Kranaster, L., Hoyer, C., Aksay, S.S., Bumb, J.M., Müller, N., Zill, P., Schwarz, M.J., Moll, N., Lutz, B., Bindila, L., Zerr, I., Schmitz, M., Blennow, K., Zetterberg, H., Haffner, D., Leifheit-Nestler, M., Ozbalci, C., Janke, C., Thiel, M., Sartorius, A., 2018. Biomarkers for Antidepressant Efficacy of Electroconvulsive Therapy: An

- Exploratory Cerebrospinal Fluid Study. *Neuropsychobiology* 1–10.
<https://doi.org/10.1159/000491401>
- Kulkarni, J., Gavrilidis, E., Wang, W., Worsley, R., Fitzgerald, P.B., Gurvich, C., Van Rhee, T., Berk, M., Burger, H., 2015. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol. Psychiatry* 20, 695–702. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.33>
- Laje, G., Allen, A.S., Akula, N., Manji, H., John Rush, A., McMahon, F.J., 2009. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenet. Genomics* 19, 666–674.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32832e4bcd>
- Laje, G., Paddock, S., Manji, H., Rush, A.J., Wilson, A.F., Charney, D., McMahon, F.J., 2007. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am. J. Psychiatry* 164, 1530–1538.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06122018>
- Lalanne, L., Ayranci, G., Kieffer, B.L., Lutz, P.-E., 2014. The kappa opioid receptor: from addiction to depression, and back. *Front. Psychiatry* 5, 170.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00170>
- Lang, K., Lopez, C., Stahl, D., Tchanturia, K., Treasure, J., 2014. Central coherence in eating disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 15, 586–598.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2014.909606>
- Lang, K., Roberts, M., Harrison, A., Lopez, C., Goddard, E., Khondoker, M., Treasure, J., Tchanturia, K., 2016. Central Coherence in Eating Disorders: A Synthesis of Studies Using the Rey Osterrieth Complex Figure Test. *PloS One* 11, e0165467.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165467>
- Le François, B., Zhang, L., Mahajan, G.J., Stockmeier, C.A., Friedman, E., Albert, P.R., 2018. A novel alternative splicing mechanism that enhances human 5-HT1A receptor RNA stability is altered in major depression. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0902-18.2018>
- le Grange, D., Lock, J., Loeb, K., Nicholls, D., 2010. Academy for Eating Disorders position paper: the role of the family in eating disorders. *Int. J. Eat. Disord.* 43, 1–5.
<https://doi.org/10.1002/eat.20751>
- Leistner, C., Menke, A., 2018. How to measure glucocorticoid receptor's sensitivity in patients with stress-related psychiatric disorders. *Psychoneuroendocrinology* 91, 235–260. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.023>
- Les troubles du comportement alimentaire, Elsevier Masson. ed, 2012. , Médecine et Psychothérapie.
- Liao, P.-C., Uher, R., Lawrence, N., Treasure, J., Schmidt, U., Campbell, I.C., Collier, D.A., Tchanturia, K., 2009. An examination of decision making in bulimia nervosa. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 31, 455–461. <https://doi.org/10.1080/13803390802251378>
- Lichtblau, N., Schmidt, F.M., Schumann, R., Kirkby, K.C., Himmerich, H., 2013. Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *Int. Rev. Psychiatry Abingdon Engl.* 25, 592–603.
<https://doi.org/10.3109/09540261.2013.813442>

- Lindner, S.E., Fichter, M.M., Quadflieg, N., 2013. Central coherence in full recovery of anorexia nervosa. *Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc.* 21, 115–120. <https://doi.org/10.1002/erv.2213>
- Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., Treasure, J., 2009. Weak central coherence in eating disorders: A step towards looking for an endophenotype of eating disorders. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 31, 117–125. <https://doi.org/10.1080/13803390802036092>
- Lopez-Castroman, J., Jaussent, I., Gorwood, P., Courtet, P., 2016. SUICIDAL DEPRESSED PATIENTS RESPOND LESS WELL TO ANTIDEPRESSANTS IN THE SHORT TERM. *Depress. Anxiety* 33, 483–494. <https://doi.org/10.1002/da.22473>
- Luce, K.H., Crowther, J.H., 1999. The reliability of the eating disorder examination? Self-report questionnaire version (EDE-Q). *Int. J. Eat. Disord.* 25, 349–351. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(199904\)25:3<349::AID-EAT15>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199904)25:3<349::AID-EAT15>3.0.CO;2-M)
- Maïmoun, L., Coste, O., Mura, T., Philibert, P., Galtier, F., Mariano-Goulart, D., Paris, F., Sultan, C., 2013. Specific bone mass acquisition in elite female athletes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 2844–2853. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1070>
- Maki, P.M., Rich, J.B., Rosenbaum, R.S., 2002. Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women. *Neuropsychologia* 40, 518–529.
- Manly, J.J., Merchant, C.A., Jacobs, D.M., Small, S.A., Bell, K., Ferin, M., Mayeux, R., 2000. Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. *Neurology* 54, 833–837.
- Mann, J.J., 2013. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 368, 20120537–20120537. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0537>
- Mann, J.J., Waternaux, C., Haas, G.L., Malone, K.M., 1999. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry* 156, 181–189. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.2.181>
- Maron, E., Nutt, D., 2017. Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues Clin. Neurosci.* 19, 147–158.
- Martásková, D., Slachtová, L., Kemlink, D., Záhoráková, D., Papezová, H., 2009. Polymorphisms in serotonin-related genes in anorexia nervosa. The first study in Czech population and metaanalyses with previously performed studies. *Folia Biol. (Praha)* 55, 192–197.
- Martinson, L.E., Esposito-Smythers, C., Blalock, D.V., 2016. The effects of parental mental health and social-emotional coping on adolescent eating disorder attitudes and behaviors. *J. Adolesc.* 52, 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2016.08.007>
- Mattar, L., Thiébaud, M.-R., Huas, C., Cebula, C., Godart, N., 2012. Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms in relation to nutritional status and outcome in severe anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 200, 513–517. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.04.032>
- Mauras, T., Fossati, P., 2013. Biomarqueurs en psychiatrie, espoirs et enjeux : l'exemple de l'évaluation de la rémission dans l'épisode dépressif, Biomarkers in psychiatry, hopes and challenges: an example of the assessment of remission in depressive episodes, Biomarcadores en psiquiatría, esperanzas y retos : el ejemplo de la evaluación de la

- remisión en el episodio depresivo. *Inf. Psychiatr. me* 89, 791–802.
<https://doi.org/10.3917/inpsy.8910.0791>
- McDonald, E.M., Mann, A.H., Thomas, H.C., 1987. Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet Lond. Engl.* 2, 1175–1178.
- McKinney, B.C., 2017. Epigenetic Programming: A Putative Neurobiological Mechanism Linking Childhood Maltreatment and Risk for Adult Psychopathology. *Am. J. Psychiatry* 174, 1134–1136. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17101074>
- McNerney, M.W., Sheng, T., Nechvatal, J.M., Lee, A.G., Lyons, D.M., Soman, S., Liao, C.-P., O'Hara, R., Hallmayer, J., Taylor, J., Ashford, J.W., Yesavage, J., Adamson, M.M., 2018. Integration of neural and epigenetic contributions to posttraumatic stress symptoms: The role of hippocampal volume and glucocorticoid receptor gene methylation. *PloS One* 13, e0192222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192222>
- Menke, A., Domschke, K., Czamara, D., Klengel, T., Hennings, J., Lucae, S., Baune, B.T., Arolt, V., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2012. Genome-Wide Association Study of Antidepressant Treatment-Emergent Suicidal Ideation. *Neuropsychopharmacology* 37, 797–807. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.257>
- Menke, A., Lucae, S., Kloiber, S., Horstmann, S., Bettecken, T., Uhr, M., Ripke, S., Ising, M., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2008. Genetic markers within glutamate receptors associated with antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Am. J. Psychiatry* 165, 917–918.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020274>
- Miller, M., Swanson, S.A., Azrael, D., Pate, V., Stürmer, T., 2014. Antidepressant dose, age, and the risk of deliberate self-harm. *JAMA Intern. Med.* 174, 899–909.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.1053>
- Misra, M., Klibanski, A., 2014. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2, 581–592. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70180-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70180-3)
- Mond, J.M., Hay, P.J., Rodgers, B., Owen, C., Beumont, P.J.V., 2004. Validity of the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) in screening for eating disorders in community samples. *Behav. Res. Ther.* 42, 551–567. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(03\)00161-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(03)00161-X)
- Monteleone, P., Tortorella, A., Castaldo, E., Maj, M., 2006. Association of a functional serotonin transporter gene polymorphism with binge eating disorder. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 141B, 7–9.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30232>
- Mordecai, K.L., Rubin, L.H., Maki, P.M., 2008. Effects of menstrual cycle phase and oral contraceptive use on verbal memory. *Horm. Behav.* 54, 286–293.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.03.006>
- Musil, R., Zill, P., Seemüller, F., Bondy, B., Meyer, S., Spellmann, I., Bender, W., Adli, M., Heuser, I., Fisher, R., Gaebel, W., Maier, W., Rietschel, M., Rujescu, D., Schennach, R., Möller, H.-J., Riedel, M., 2013. Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment--data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll.*

- Neuropsychopharmacol. 23, 663–674.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.009>
- Nagl, M., Jacobi, C., Paul, M., Beesdo-Baum, K., Höfler, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., 2016. Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia nervosa among adolescents and young adults. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 25, 903–918.
<https://doi.org/10.1007/s00787-015-0808-z>
- Nakai, Y., Hamagaki, S., Takagi, R., Taniguchi, A., Kurimoto, F., 1999. Plasma Concentrations of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and Soluble TNF Receptors in Patients with Anorexia Nervosa ¹. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 1226–1228.
<https://doi.org/10.1210/jcem.84.4.5589>
- Naumovska, Z., Nestorovska, A.K., Filipce, A., Sterjev, Z., Brezovska, K., Dimovski, A., Suturkova, L.J., 2015. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. *Pril. Makedon. Akad. Na Nauk. Umet. Oddelenie Za Med. Nauki* 36, 53–67.
- Niiranen, A., Laaksonen, R., Iivanainen, M., Mattson, K., Färkkilä, M., Cantell, K., 1988. Behavioral assessment of patients treated with alpha-interferon. *Acta Psychiatr. Scand.* 78, 622–626.
- Nobile, B., Jaussent, I., Gorwood, P., Lopez Castroman, J., Olié, E., Guillaume, S., Courtet, P., 2018. Tianeptine is associated with lower risk of suicidal ideation worsening during the first weeks of treatment onset compared with other antidepressants: A naturalistic study. *J. Psychiatr. Res.* 96, 167–170.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.10.007>
- Noble, D., 2015. Conrad Waddington and the origin of epigenetics. *J. Exp. Biol.* 218, 816–818. <https://doi.org/10.1242/jeb.120071>
- Odhuba, R.A., Broek, M.D., Johns, L.C., 2005. Ecological validity of measures of executive functioning. *Br. J. Clin. Psychol.* 44, 269–278.
<https://doi.org/10.1348/014466505X29431>
- Olié, E., Courtet, P., 2017. [Genetics and epigenetics of suicidal behaviors]. *Biol. Aujourd'hui* 211, 93–96. <https://doi.org/10.1051/jbio/2017013>
- Olié, E., Courtet, P., Poulain, V., Guillaume, S., Ritchie, K., Artero, S., 2013. History of suicidal behaviour and analgesic use in community-dwelling elderly. *Psychother. Psychosom.* 82, 341–343. <https://doi.org/10.1159/000350504>
- Omodei, D., Pucino, V., Labruna, G., Procaccini, C., Galgani, M., Perna, F., Pirozzi, D., De Caprio, C., Marone, G., Fontana, L., Contaldo, F., Pasanisi, F., Matarese, G., Sacchetti, L., 2015. Immune-metabolic profiling of anorexic patients reveals an anti-oxidant and anti-inflammatory phenotype. *Metabolism* 64, 396–405.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.025>
- OMS | La dépression [WWW Document], n.d. . WHO. URL
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/fr/> (accessed 12.19.17).
- Pandey, G.N., Rizavi, H.S., Zhang, H., Bhaumik, R., Ren, X., 2016. The Expression of the Suicide-Associated Gene SKA2 Is Decreased in the Prefrontal Cortex of Suicide Victims but Not of Nonsuicidal Patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 19. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw015>
- Paslakis, G., Maas, S., Gebhardt, B., Mayr, A., Rauh, M., Erim, Y., 2018. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa clinical trial on the effects of

- an estrogen-progestin combination as add-on to inpatient psychotherapy in adult female patients suffering from anorexia nervosa. *BMC Psychiatry* 18, 93.
<https://doi.org/10.1186/s12888-018-1683-1>
- Paulukat, L., Frintrop, L., Liesbrock, J., Heussen, N., Johann, S., Exner, C., Martien, K.J., Tolba, R., Neulen, J., Konrad, K., Herpertz-Dahlmann, B., Beyer, C., Seitz, J., 2016. Memory impairment is associated with the loss of regular oestrous cycle and plasma oestradiol levels in an activity-based anorexia animal model. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 17, 274–284.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2016.1173725>
- Perlis, R.H., Beasley, C.M., Wines, J.D., Tamura, R.N., Cusin, C., Shear, D., Amsterdam, J., Quitkin, F., Strong, R.E., Rosenbaum, J.F., Fava, M., 2007a. Treatment-associated suicidal ideation and adverse effects in an open, multicenter trial of fluoxetine for major depressive episodes. *Psychother. Psychosom.* 76, 40–46.
<https://doi.org/10.1159/000096363>
- Perlis, R.H., Purcell, S., Fava, M., Fagerness, J., Rush, A.J., Trivedi, M.H., Smoller, J.W., 2007b. Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR*D study. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 689–697.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.689>
- Perroud, N., Aitchison, K.J., Uher, R., Smith, R., Huezo-Diaz, P., Marusic, A., Maier, W., Mors, O., Placentino, A., Henigsberg, N., Rietschel, M., Hauser, J., Souery, D., Kapelski, P., Bonvicini, C., Zobel, A., Jorgensen, L., Petrovic, A., Kalember, P., Schulze, T.G., Gupta, B., Gray, J., Lewis, C.M., Farmer, A.E., McGuffin, P., Craig, I., 2009a. Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 34, 2517–2528. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.81>
- Perroud, N., Uher, R., Marusic, A., Rietschel, M., Mors, O., Henigsberg, N., Hauser, J., Maier, W., Souery, D., Placentino, A., Szczepankiewicz, A., Jorgensen, L., Strohmaier, J., Zobel, A., Giovannini, C., Elkin, A., Gunasinghe, C., Gray, J., Campbell, D., Gupta, B., Farmer, A.E., McGuffin, P., Aitchison, K.J., 2009b. Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Med.* 7, 60. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-60>
- Perroud, N., Uher, R., Ng, M.Y.M., Guipponi, M., Hauser, J., Henigsberg, N., Maier, W., Mors, O., Gennarelli, M., Rietschel, M., Souery, D., Dernovsek, M.Z., Stamp, A.S., Lathrop, M., Farmer, A., Breen, G., Aitchison, K.J., Lewis, C.M., Craig, I.W., McGuffin, P., 2012. Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J.* 12, 68–77. <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.70>
- Philippe PINEL (1745-1826) [WWW Document], n.d. URL
<http://medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/pinelp.html> (accessed 6.4.18).
- Pike, C.J., Carroll, J.C., Rosario, E.R., Barron, A.M., 2009. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Front. Neuroendocrinol.* 30, 239–258.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.04.015>

- Pomeroy, C., Eckert, E., Hu, S., Eiken, B., Mentink, M., Crosby, R.D., Chao, C.C., 1994. Role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta in anorexia nervosa. *Biol. Psychiatry* 36, 836–839.
- Pompili, A., Arnone, B., D'Amico, M., Federico, P., Gasbarri, A., 2016. Evidence of estrogen modulation on memory processes for emotional content in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 65, 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.12.013>
- Pompili, A., Arnone, B., Gasbarri, A., 2012. Estrogens and memory in physiological and neuropathological conditions. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1379–1396. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.01.007>
- Pompili, M., Baldessarini, R.J., Tondo, L., Innamorati, M., Tatarelli, R., Girardi, P., De Pisa, E., 2010. Response to intravenous antidepressant treatment by suicidal vs. nonsuicidal depressed patients. *J. Affect. Disord.* 122, 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.07.018>
- Pompili, M., Innamorati, M., Raja, M., Falcone, I., Ducci, G., Angeletti, G., Lester, D., Girardi, P., Tatarelli, R., De Pisa, E., 2008. Suicide risk in depression and bipolar disorder: Do impulsiveness-aggressiveness and pharmacotherapy predict suicidal intent? *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 4, 247–255.
- Ramoz, N., Clarke, J., Gorwood, P., 2017. Génétique et épigénétique des troubles des conduites alimentaires. *Biol. Aujourd'hui* 211, 97–102. <https://doi.org/10.1051/jbio/2017011>
- Ramoz, N., Versini, A., Gorwood, P., 2013. Anorexia nervosa and estrogen receptors. *Vitam. Horm.* 92, 141–163. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410473-0.00006-4>
- Ramoz, N., Versini, A., Gorwood, P., 2007. Eating disorders: an overview of treatment responses and the potential impact of vulnerability genes and endophenotypes. *Expert Opin. Pharmacother.* 8, 2029–2044. <https://doi.org/10.1517/14656566.8.13.2029>
- Resch, M., Szendei, G., Haász, P., 2002. [Gynecologic and endocrinologic sequelae of bulimia--hormonal changes]. *Orv. Hetil.* 143, 2279–2283.
- Rice, L., Waters, C.E., Eccles, J., Garside, H., Sommer, P., Kay, P., Blackhall, F.H., Zeef, L., Telfer, B., Stratford, I., Clarke, R., Singh, D., Stevens, A., White, A., Ray, D.W., 2008. Identification and functional analysis of SKA2 interaction with the glucocorticoid receptor. *J. Endocrinol.* 198, 499–509. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0019>
- Rizk, M.M., Galfalvy, H., Singh, T., Keilp, J.G., Sublette, M.E., Oquendo, M.A., Mann, J.J., Stanley, B., 2018. Toward subtyping of suicidality: Brief suicidal ideation is associated with greater stress response. *J. Affect. Disord.* 230, 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.01.012>
- Roberts, M.E., Tchanturia, K., Stahl, D., Southgate, L., Treasure, J., 2007. A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychol. Med.* 37, 1075–1084. <https://doi.org/10.1017/S0033291707009877>
- Roberts, M.E., Tchanturia, K., Treasure, J.L., 2010. Exploring the neurocognitive signature of poor set-shifting in anorexia and bulimia nervosa. *J. Psychiatr. Res.* 44, 964–970. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.03.001>

- Roberts, S., Keers, R., Lester, K.J., Coleman, J.R.I., Breen, G., Arendt, K., Blatter-Meunier, J., Cooper, P., Creswell, C., Fjermestad, K., Havik, O.E., Herren, C., Hogendoorn, S.M., Hudson, J.L., Krause, K., Lyneham, H.J., Morris, T., Nauta, M., Rapee, R.M., Rey, Y., Schneider, S., Schneider, S.C., Silverman, W.K., Thastum, M., Thirlwall, K., Waite, P., Eley, T.C., Wong, C.C.Y., 2015. HPA AXIS RELATED GENES AND RESPONSE TO PSYCHOLOGICAL THERAPIES: GENETICS AND EPIGENETICS. *Depress. Anxiety* 32, 861–870. <https://doi.org/10.1002/da.22430>
- Roca, M., Vives, M., López-Navarro, E., García-Campayo, J., Gili, M., 2015. Cognitive impairments and depression: a critical review. *Actas Esp. Psiquiatr.* 43, 187–193.
- Romanatto, T., Cesquini, M., Amaral, M.E., Roman, É.A., Moraes, J.C., Torsoni, M.A., Cruz-Neto, A.P., Velloso, L.A., 2007. TNF- α acts in the hypothalamus inhibiting food intake and increasing the respiratory quotient—Effects on leptin and insulin signaling pathways. *Peptides* 28, 1050–1058. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.03.006>
- Romanetto, J., 2011. Interets des marqueurs biologiques dans les essais cliniques. Faculté de Pharmacie, Nancy.
- Roper, J., O'Carroll, A.-M., Young, W., Lolait, S., 2011. The vasopressin Avpr1b receptor: molecular and pharmacological studies. *Stress Amst. Neth.* 14, 98–115. <https://doi.org/10.3109/10253890.2010.512376>
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- Rosario, E.R., Chang, L., Head, E.H., Stanczyk, F.Z., Pike, C.J., 2011. Brain levels of sex steroid hormones in men and women during normal aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 32, 604–613. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.008>
- Rosenberg, L., Park, S., 2002. Verbal and spatial functions across the menstrual cycle in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 27, 835–841.
- Roy, A., Hodgkinson, C.A., DeLuca, V., Goldman, D., Enoch, M.-A., 2012. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. *J. Psychiatr. Res.* 46, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.09.009>
- Roy, B., Shelton, R.C., Dwivedi, Y., 2017. DNA methylation and expression of stress related genes in PBMC of MDD patients with and without serious suicidal ideation. *J. Psychiatr. Res.* 89, 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.005>
- Rucci, P., Frank, E., Scocco, P., Calugi, S., Miniati, M., Fagiolini, A., Cassano, G.B., 2011. Treatment-emergent suicidal ideation during 4 months of acute management of unipolar major depression with SSRI pharmacotherapy or interpersonal psychotherapy in a randomized clinical trial. *Depress. Anxiety* 28, 303–309. <https://doi.org/10.1002/da.20758>
- Sadeh, N., Spielberg, J.M., Logue, M.W., Wolf, E.J., Smith, A.K., Lusk, J., Hayes, J.P., Sperbeck, E., Milberg, W.P., McGlinchey, R.E., Salat, D.H., Carter, W.C., Stone, A., Schichman, S.A., Humphries, D.E., Miller, M.W., 2016a. SKA2 methylation predicts

- reduced cortical thickness in prefrontal cortex. *Mol. Psychiatry* 21, 299.
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.10>
- Sadeh, N., Spielberg, J.M., Logue, M.W., Wolf, E.J., Smith, A.K., Lusk, J., Hayes, J.P., Sperbeck, E., Milberg, W.P., McGlinchey, R.E., Salat, D.H., Carter, W.C., Stone, A., Schichman, S.A., Humphries, D.E., Miller, M.W., 2016b. SKA2 methylation is associated with decreased prefrontal cortical thickness and greater PTSD severity among trauma-exposed veterans. *Mol. Psychiatry* 21, 357–363.
<https://doi.org/10.1038/mp.2015.134>
- Sadeh, Naomi, Wolf, E.J., Logue, M.W., Hayes, J.P., Stone, A., Griffin, L.M., Schichman, S.A., Miller, M.W., 2016. EPIGENETIC VARIATION AT SKA2 PREDICTS SUICIDE PHENOTYPES AND INTERNALIZING PSYCHOPATHOLOGY. *Depress. Anxiety* 33, 308–315. <https://doi.org/10.1002/da.22480>
- Scammell, J.G., Hubler, T.R., Denny, W.B., Valentine, D.L., 2003. Organization of the human FK506-binding immunophilin FKBP52 protein gene (FKBP4). *Genomics* 81, 640–643.
- Scherrer, J.F., Salas, J., Lustman, P.J., Burge, S., Schneider, F.D., Residency Research Network of Texas (RRNeT) Investigators, 2015. Change in opioid dose and change in depression in a longitudinal primary care patient cohort. *Pain* 156, 348–355.
<https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460316.58110.a0>
- Schmidt, F.M., Weschenfelder, J., Sander, C., Minkwitz, J., Thormann, J., Chittka, T., Mergl, R., Kirkby, K.C., Faßhauer, M., Stumvoll, M., Holdt, L.M., Teupser, D., Hegerl, U., Himmerich, H., 2015. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity. *PLOS ONE* 10, e0121971.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121971>
- Schorr, M., Miller, K.K., 2017. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 13, 174–186.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.175>
- Schultz, P., 2012. *Psychiatrie et neurosciences, de boeck*. ed, Psychopharmacologie clinique.
- Scott, J., Leboyer, M., 2011. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *L'Encephale* 37 Suppl 3, S173-175. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(11\)70048-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(11)70048-3)
- Seemüller, F., Riedel, M., Obermeier, M., Bauer, M., Adli, M., Mundt, C., Holsboer, F., Brieger, P., Laux, G., Bender, W., Heuser, I., Zeiler, J., Gaebel, W., Jäger, M., Henkel, V., Möller, H.-J., 2009. The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12, 181–189.
<https://doi.org/10.1017/S1461145708009139>
- Seemüller, F., Schennach-Wolff, R., Obermeier, M., Henkel, V., Möller, H.J., Riedel, M., 2010. Does early improvement in major depression protect against treatment emergent suicidal ideation? *J. Affect. Disord.* 124, 183–186.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.010>
- Seitz, J., Hueck, M., Dahmen, B., Schulte-Rüther, M., Legenbauer, T., Herpertz-Dahlmann, B., Konrad, K., 2016. Attention Network Dysfunction in Bulimia Nervosa - An fMRI Study. *PloS One* 11, e0161329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161329>

- Seron, X., Linden, M.V. der, 2014. *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte: Tome 1 - Evaluation*. De Boeck Supérieur.
- Sher, L., 2011. The role of brain-derived neurotrophic factor in the pathophysiology of adolescent suicidal behavior. *Int. J. Adolesc. Med. Health* 23, 181–185.
- Sherwin, B.B., 2002. Estrogen and cognitive aging in women. *Trends Pharmacol. Sci.* 23, 527–534.
- Shin, M.-S., Park, S.-Y., Park, S.-R., Seol, S.-H., Kwon, J.S., 2006. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nat. Protoc.* 1, 892–899. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.115>
- Singh, M., Su, C., 2013. Progesterone, brain-derived neurotrophic factor and neuroprotection. *Neuroscience* 239, 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.09.056>
- Singh, Meharvan, Su, C., 2013. Progesterone and neuroprotection. *Horm. Behav.* 63, 284–290. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.06.003>
- Slavich, G.M., Tartter, M.A., Brennan, P.A., Hammen, C., 2014. Endogenous opioid system influences depressive reactions to socially painful targeted rejection life events. *Psychoneuroendocrinology* 49, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.009>
- Sofuoglu, M., Mouratidis, M., Mooney, M., 2011. Progesterone improves cognitive performance and attenuates smoking urges in abstinent smokers. *Psychoneuroendocrinology* 36, 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.07.005>
- Soler-Ferrería, F.B., Sánchez-Meca, J., López-Navarro, J.M., Navarro-Mateu, F., 2014. [Neuroticism and post-traumatic stress disorder: a meta-analytic study]. *Rev. Esp. Salud Publica* 88, 17–36. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272014000100003>
- Solmi, M., Veronese, N., Favaro, A., Santonastaso, P., Manzato, E., Sergi, G., Correll, C.U., 2015. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology* 51, 237–252. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.031>
- Steinglass, J.E., Walsh, B.T., Stern, Y., 2006. Set shifting deficit in anorexia nervosa. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 12. <https://doi.org/10.1017/S1355617706060528>
- Steinhausen, H.-C., 2002. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am. J. Psychiatry* 159, 1284–1293. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.8.1284>
- Steinhausen, H.-C., Weber, S., 2009. The outcome of bulimia nervosa: findings from one-quarter century of research. *Am. J. Psychiatry* 166, 1331–1341. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040582>
- Strober, M., 1991. Family-genetic studies of eating disorders. *J. Clin. Psychiatry* 52 Suppl, 9–12.
- Sudol, K., Mann, J.J., 2017. Biomarkers of Suicide Attempt Behavior: Towards a Biological Model of Risk. *Curr. Psychiatry Rep.* 19, 31. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0781-y>
- Szanto, K., Mulsant, B.H., Houck, P.R., Dew, M.A., Dombrovski, A., Pollock, B.G., Reynolds, C.F., 2007. Emergence, persistence, and resolution of suicidal ideation during treatment of depression in old age. *J. Affect. Disord.* 98, 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.07.015>

- Tchanturia, K., Anderluh, M.B., Morris, R.G., Rabe-Hesketh, S., Collier, D.A., Sanchez, P., Treasure, J.L., 2004. Cognitive flexibility in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 10, 513–520. <https://doi.org/10.1017/S1355617704104086>
- Tchanturia, K., Harrison, A., Davies, H., Roberts, M., Oldershaw, A., Nakazato, M., Stahl, D., Morris, R., Schmidt, U., Treasure, J., 2011. Cognitive flexibility and clinical severity in eating disorders. *PloS One* 6, e20462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020462>
- Tchanturia, K., Lounes, N., Holtum, S., 2014. Cognitive remediation in anorexia nervosa and related conditions: a systematic review. *Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc.* 22, 454–462. <https://doi.org/10.1002/erv.2326>
- Tchanturia, K., Morris, R.G., Anderluh, M.B., Collier, D.A., Nikolaou, V., Treasure, J., 2004. Set shifting in anorexia nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits. *J. Psychiatr. Res.* 38, 545–552. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.03.001>
- Tchanturia, K., Morris, R.G., Surguladze, S., Treasure, J., 2002. An examination of perceptual and cognitive set shifting tasks in acute anorexia nervosa and following recovery. *Eat. Weight Disord. EWD* 7, 312–315.
- Teicher, M.H., Glod, C., Cole, J.O., 1990. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am. J. Psychiatry* 147, 207–210. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.2.207>
- Théro, H., 2015. Processus cognitifs complexes, Les fonctions exécutives 20.
- Toffoletto, S., Lanzenberger, R., Gingnell, M., Sundström-Poromaa, I., Comasco, E., 2014. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 50, 28–52. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.025>
- Trace, S.E., Baker, J.H., Peñas-Lledó, E., Bulik, C.M., 2013. The genetics of eating disorders. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 9, 589–620. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185546>
- Vaidyanathan, U., Pacheco, J., 2017. Research Domain Criteria Constructs: Integrative reviews and empirical perspectives. *J. Affect. Disord.* 216, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.028>
- Vaisman, N., Hahn, T., Karov, Y., Sigler, E., Barak, Y., Barak, V., 2004. Changes in cytokine production and impaired hematopoiesis in patients with anorexia nervosa: the effect of refeeding. *Cytokine* 26, 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.03.006>
- Vall, E., Wade, T.D., 2015. Trail making task performance in inpatients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc.* 23, 304–311. <https://doi.org/10.1002/erv.2364>
- van den Amele, S., Coppens, V., Schuermans, J., De Boer, P., Timmers, M., Fransen, E., Sabbe, B., Morrens, M., 2017. Neurotrophic and inflammatory markers in bipolar disorder: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 84, 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.07.003>
- van den Bos, R., Homberg, J., de Visser, L., 2013. A critical review of sex differences in decision-making tasks: Focus on the Iowa Gambling Task. *Behav. Brain Res.* 238, 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.002>

- Van den Eynde, F., Guillaume, S., Broadbent, H., Stahl, D., Campbell, I.C., Schmidt, U., Tchanturia, K., 2011. Neurocognition in bulimic eating disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr. Scand.* 124, 120–140. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01701.x>
- van Gool, A.J., Henry, B., Sprengers, E.D., 2010. From biomarker strategies to biomarker activities and back. *Drug Discov. Today* 15, 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.11.004>
- Vinet, M.-A., Le Jeanic, A., Lefèvre, T., Quelen, C., Chevreul, K., 2014. Le fardeau économique du suicide et des tentatives de suicide en France. *Rev. DÉpidémiologie Santé Publique* 62, S62–S63. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2013.12.085>
- Vitellius, G., Trabado, S., Bouligand, J., Delemer, B., Lombès, M., 2018. Pathophysiology of Glucocorticoid Signaling. *Ann. Endocrinol.* <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.001>
- Vitiello, B., Silva, S.G., Rohde, P., Kratochvil, C.J., Kennard, B.D., Reinecke, M.A., Mayes, T.L., Posner, K., May, D.E., March, J.S., 2009. Suicidal events in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *J. Clin. Psychiatry* 70, 741–747.
- Voegeli, G., Ramoz, N., Shekhtman, T., Courtet, P., Gorwood, P., Kelsoe, J.R., 2016. Neurotrophin Genes and Antidepressant-Worsening Suicidal Ideation: A Prospective Case-Control Study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 19. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw059>
- Warren, A.M., Gurvich, C., Worsley, R., Kulkarni, J., 2014. A systematic review of the impact of oral contraceptives on cognition. *Contraception* 90, 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.03.015>
- Weickert, T.W., Weinberg, D., Lenroot, R., Catts, S.V., Wells, R., Vercammen, A., O'Donnell, M., Galletly, C., Liu, D., Balzan, R., Short, B., Pellen, D., Curtis, J., Carr, V.J., Kulkarni, J., Schofield, P.R., Weickert, C.S., 2015. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 20, 685–694. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.11>
- Weinbach, N., Sher, H., Lock, J.D., Henik, A., 2017. Attention networks in adolescent anorexia nervosa. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1057-0>
- Williamson, D.A., Gleaves, D.H., Stewart, T.M., 2005. Categorical versus dimensional models of eating disorders: an examination of the evidence. *Int. J. Eat. Disord.* 37, 1–10. <https://doi.org/10.1002/eat.20074>
- Williamson, D.A., Womble, L.G., Smeets, M.A.M., Netemeyer, R.G., Thaw, J.M., Kutlesic, V., Gleaves, D.H., 2002. Latent structure of eating disorder symptoms: a factor analytic and taxometric investigation. *Am. J. Psychiatry* 159, 412–418. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.412>
- Wu, M., Brockmeyer, T., Hartmann, M., Skunde, M., Herzog, W., Friederich, H.-C., 2014. Set-shifting ability across the spectrum of eating disorders and in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 44, 3365–3385. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000294>
- Yin, H., Galfalvy, H., Pantazatos, S.P., Huang, Y., Rosoklija, G.B., Dwork, A.J., Burke, A., Arango, V., Oquendo, M.A., Mann, J.J., 2016a. Glucocorticoid Receptor-Related

- Genes: Genotype and Brain Gene Expression Relationships to Suicide and Major Depressive Disorder. *Depress. Anxiety* 33, 531–540. <https://doi.org/10.1002/da.22499>
- Yin, H., Galfalvy, H., Pantazatos, S.P., Huang, Y.-Y., Rosoklija, G.B., Dwork, A.J., Burke, A., Arango, V., Oquendo, M.A., Mann, J.J., 2016b. GLUCOCORTICOID RECEPTOR-RELATED GENES: GENOTYPE AND BRAIN GENE EXPRESSION RELATIONSHIPS TO SUICIDE AND MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. *Depress. Anxiety* 33, 531–540. <https://doi.org/10.1002/da.22499>
- Yin, H., Pantazatos, S.P., Galfalvy, H., Huang, Y.-Y., Rosoklija, G.B., Dwork, A.J., Burke, A., Arango, V., Oquendo, M.A., Mann, J.J., 2016c. A pilot integrative genomics study of GABA and glutamate neurotransmitter systems in suicide, suicidal behavior, and major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 171B, 414–426. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32423>
- Yirmiya, R., 1996. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res.* 711, 163–174. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01415-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01415-2)
- Yovell, Y., Bar, G., Mashiah, M., Baruch, Y., Briskman, I., Asherov, J., Lotan, A., Rigbi, A., Panksepp, J., 2016. Ultra-Low-Dose Buprenorphine as a Time-Limited Treatment for Severe Suicidal Ideation: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry* 173, 491–498. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040535>
- Yue, X., Lu, M., Lancaster, T., Cao, P., Honda, S.-I., Staufenbiel, M., Harada, N., Zhong, Z., Shen, Y., Li, R., 2005. Brain estrogen deficiency accelerates Abeta plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 19198–19203. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505203102>
- Zalsman, G., Hawton, K., Wasserman, D., van Heeringen, K., Arensman, E., Sarchiapone, M., Carli, V., Höschl, C., Barzilay, R., Balazs, J., Purebl, G., Kahn, J.P., Sáiz, P.A., Lipsicas, C.B., Bobes, J., Cozman, D., Hegerl, U., Zohar, J., 2016. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry* 3, 646–659. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30030-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30030-X)
- Zalsman, G., Molcho, A., Huang, Y., Dwork, A., Li, S., Mann, J.J., 2005. Postmortem mu-opioid receptor binding in suicide victims and controls. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 196 112, 949–954. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0239-3>
- Zhang, Y., Wang, D., Johnson, A.D., Papp, A.C., Sadee, W., 2005. Allelic Expression Imbalance of Human mu Opioid Receptor (OPRM1) Caused by Variant A118G. *J. Biol. Chem.* 280, 32618–32624. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504942200>
- Zhang, Ying, Wang, D., Johnson, A.D., Papp, A.C., Sadée, W., 2005. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J. Biol. Chem.* 280, 32618–32624. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504942200>
- Zhao, Y., Castellanos, F.X., 2016. Annual Research Review: Discovery science strategies in studies of the pathophysiology of child and adolescent psychiatric disorders--promises and limitations. *J. Child Psychol. Psychiatry* 57, 421–439. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12503>
- Zisook, S., Trivedi, M.H., Warden, D., Lebowitz, B., Thase, M.E., Stewart, J.W., Moutier, C., Fava, M., Wisniewski, S.R., Luther, J., Rush, A.J., 2009. Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an

- examination of citalopram in the STAR*D study. *J. Affect. Disord.* 117, 63–73.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.002>
- Zuchova, S., Kubena, A.A., Erler, T., Papezova, H., 2013. Neuropsychological variables and clinical status in anorexia nervosa: relationship between visuospatial memory and central coherence and eating disorder symptom severity. *Eat. Weight Disord. EWD* 18, 421–428. <https://doi.org/10.1007/s40519-013-0062-7>
- Zunszain, P.A., Hepgul, N., Pariante, C.M., 2013. Inflammation and depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 14, 135–151. https://doi.org/10.1007/7854_2012_211