



HAL
open science

Facteurs de risque clinique et génétique des tentatives de suicide dans les addictions complexes

Romain Icick

► **To cite this version:**

Romain Icick. Facteurs de risque clinique et génétique des tentatives de suicide dans les addictions complexes. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Sorbonne Paris Cité, 2017. Français. NNT : 2017US-PCB156 . tel-04461706

HAL Id: tel-04461706

<https://theses.hal.science/tel-04461706v1>

Submitted on 16 Feb 2024

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.



Université Paris Descartes

Ecole doctorale 563 Médicament, Toxicologie, Chimie, Imagerie

Laboratoire : **VARIABILITE DE LA REPONSE AUX PSYCHOTROPES (VARIAPSY)**

INSERM U1144 (FR-75006) - Direction : Pr J-L Laplanche

Equipe 1 : **Biomarqueurs de réponse thérapeutique et de rechute dans les addictions et les troubles de l'humeur** – Direction : Pr F Bellivier

Facteurs de risque clinique et génétique des tentatives de suicide dans les addictions complexes

Par Romain Icick

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par le Pr Frank Bellivier & le Dr Florence Vorspan

Présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 2017

Devant un jury composé de :

Monsieur le Professeur Olivier Cottencin, PU-PH

Monsieur le Professeur Michel Lejoyeux, PU-PH

Monsieur Uwe Maskos, Directeur de Recherches

Madame le Professeur Chantal Henry, PU-PH

Monsieur le Professeur Henri-Jean Aubin, PU-PH

Madame le Docteur Mélina Fatséas, MCU-PH

Membre invité

Membre invité

Rapporteur

Rapporteur



*A Aude.
A Anna, Elisabeth et Charles, pour leur simple existence.
A mes parents, pour leur affection et pour la liberté.
A Clément & Fred: Maestro & Julianmark rule for ever!*

Remerciements

Je remercie les Docteurs Gaël Dupuy et Etienne Pot, pour leur soutien et amitié sans faille et sans reproche, ainsi que mes consœurs de l'hôpital Fernand Widal, qui se reconnaîtront ! L'objectif primaire n'est pas atteint, mais bon...

Merci à Monsieur le Professeur Lépine, mon premier Maître parisien, pour son enseignement aussi riche que tonitruant.

Chère Florence, directrice de thèse, et surtout exemple dans la pratique quotidienne de la clinique et de la recherche ! Tu m'as accueilli et (en)cadré depuis maintenant presque dix ans et j'ai énormément appris à tes côtés.

Monsieur le Professeur Frank Bellivier, grâce à votre ouverture d'esprit et votre immense talent très communicatifs, vous m'avez tout simplement permis de trouver ma voie. Je vous en serai toujours reconnaissant.

Vous m'avez tous les deux fait progresser, à mon rythme, dans des conditions exceptionnelles.

Mélina, je te remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail. Il m'a semblé évident de t'y proposer une place importante car à Bordeaux, à tes côtés et avec Monsieur le Professeur Auriacombe, j'ai découvert une façon de pratiquer la psychiatrie et l'addictologie qui me guident encore aujourd'hui et que je m'efforce de transmettre.

Monsieur le Professeur Henri-Jean Aubin, merci de me faire l'honneur d'être rapporteur de ce travail. Au-delà de votre grande expertise dans le domaine, votre souplesse dans l'organisation de cette soutenance et votre présence sont très appréciées.

Messieurs les Professeurs Michel Lejoyeux et Olivier Cottencin, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Vos travaux en addictologie ont été très inspirants pour sa conduite.

Je remercie chaleureusement M. Uwe Maskos pour son intégration totale dans la passionnante unité *NISC* de l'Institut Pasteur.

Madame le Professeur Chantal Henry – chère Chantal, je te remercie d'avoir accepté mon invitation à cette soutenance. Merci également pour ton soutien constant à nos recherches dans le trouble bipolaire.

Liste des principales abréviations et conventions

TS : tentative de suicide

- TS dangereuse : traduction retenue pour l'anglais '*serious suicide attempt*'

SUD: troubles liés à l'usage de substances

- Dans ce travail, ce terme regroupe toutes les substances incluses dans les classifications des maladies, soit tabac, alcool et autres drogues.

TB : trouble bipolaire

ADN/ARN : acide (désoxy-)ribonucléique

SNV : variant nucléotidique simple

OR : *odds ratio*

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

Le terme 'genre' sera préféré à 'sexe' pour évoquer séparément hommes et femmes, témoignant des différences complexes entre sexe biologique et genre vécu, et comme suggéré par certaines recommandations (1).

Les noms des gènes sont donnés en lettres capitales et style italique. Exemple : *OPRMI*

Le terme 'sédatifs' désigne une classe de substances addictives médicamenteuses anxiolytiques ou hypnotiques, qui regroupe barbituriques, carbamates, et benzodiazépines + apparentés. Ces dernières étant désormais les seules disponibles en France, le terme benzodiazépines sera utilisé indifféremment de 'sédatifs'.

Sommaire

ETAT DE LA QUESTION	6
EPIDEMIOLOGIE DES TENTATIVES DE SUICIDE DANS LES TROUBLES LIES A L'USAGE DE SUBSTANCES.....	14
PREMIERE PARTIE: ETUDE CHEZ DES PATIENTS CONSULTANT EN CENTRE SPECIALISE POUR LES	
ADDICTIONS	22
CHAPITRE 1 : ETUDES PRELIMINAIRES D'ASSOCIATION CLINIQUE ET GENETIQUE CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR METHADONE.....	24
CHAPITRE 2 : FACTEURS DE RISQUE CLINIQUE ET SOCIODEMOGRAPHIQUE DES TENTATIVES DE SUICIDE DANGEREUSES	34
CHAPITRE 3 : ETUDE PRELIMINAIRE SUR LES TENTATIVES DE SUICIDE RECURRENTES	41
DEUXIEME PARTIE : ETUDES CHEZ DES PATIENTS EN SOINS DANS DES CENTRES SPECIALISES POUR LE	
TROUBLE BIPOLAIRE	50
CHAPITRE 1 : ETUDE DES TENTATIVES DE SUICIDE COMME INDICATEUR DE SEVERITE ASSOCIE AUX TROUBLES LIES A L'USAGE DE CANNABIS DANS L'ECHANTILLON FRANCO-NORVEGIEN.....	51
CHAPITRE 2 : ETUDE DES TENTATIVES DE SUICIDE DANS LE COURS EVOLUTIF DU TROUBLE BIPOLAIRE ASSOCIE AU TABAGISME DANS LES CENTRES EXPERTS DU RESEAU FONDAMENTAL.....	63
CHAPITRE 3 : PORTEE ET LIMITES DE NOS ETUDES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE	71
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE	74
CHAPITRE 1 : MODELISATION DES FACTEURS DE RISQUE DE TENTATIVE DE SUICIDE DANS LES ADDICTIONS COMPLEXES	74
CHAPITRE 2 : FORCES ET LIMITES DE NOS ETUDES CLINIQUES	90
CHAPITRE 3 : PERSPECTIVES ET CONCLUSION.....	99
ANNEXES	107
ANNEXE 1 : SECTION 'EVALUATION DES COMPORTEMENTS SUICIDAIRES' DE LA DIGS	108
ANNEXE 2 : LES CENTRES EXPERTS DU TROUBLE BIPOLAIRE EN FRANCE	110
ANNEXE 3 : EXPLORATIONS GENETIQUES PRELIMINAIRES DE LA VOIE DES NEUROTROPHINES DANS LES TENTATIVES DE SUICIDE	111
SELECTION DES GENES SUR LA BASE DE DONNEES <i>KEGG PATHWAYS</i>	111
RESULTATS D'UNE ETUDE D'ASSOCIATION VOIE DES NEUROTROPHINES / TENTATIVE DE SUICIDE SUR 283 PARTICIPANTS DE L'ECHANTILLON 'ADDICTION'	112
RÉFÉRENCES	114
TABLE DES MATIERES	141
TABLE DES ILLUSTRATIONS	144
FIGURES	144
TABLEAUX.....	144

Introduction

Etat de la question

La mort par suicide est l'issue la plus grave dans la pratique psychiatrique. Les comportements suicidaires, particulièrement fréquents, pèsent aussi bien sur les cliniciens - spécialistes ou non - que sur les patients (2) et les proches (3). Ils sont marqués par une grande hétérogénéité, aussi bien dans leur expression que dans leurs facteurs de risque, qui demeurent mal déterminés dans l'ensemble avec une valeur prédictive individuelle qui reste insuffisante (4). Les troubles liés à l'usage de substances (SUD) sont des troubles psychiatriques également hétérogènes, qui figurent aux premiers rangs des maladies en terme de handicap et de coût dans le monde (5). Cette morbi-mortalité est, au moins en partie, liée aux suicides et tentatives de suicide (TS) (6,7), dont ils représentent un facteur de risque majeur quelle que soit la substance considérée: tabac (8), alcool (9) et autres substances (10), en dehors peut-être du cannabis (11). Dans l'addiction à l'héroïne, par exemple, il a été estimé que jusqu'à 35% des décès prématurés étaient des suicides (12), pour un taux de mortalité standardisé de 16,2 (13). Comportements suicidaires et SUD sont des troubles particulièrement fréquents.

En 2015, l'OMS a publié le premier rapport sur le suicide de son histoire (5) intitulé : 'prévention du suicide : l'état d'urgence'. Les morts par suicide, une toutes les 40 secondes, concernent aussi bien les pays à haut et bas revenu. La France n'échappe pas au phénomène : 7^e au rang européen pour les décès par suicide et 1^{ère} pour les TS (14). Ces données chiffrées sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1: les comportements suicidaires en quelques chiffres

	MONDE	FRANCE
<i>Nombre de suicides/an</i>	800000	10500
<i>Rang pour la mortalité</i>	2 ^e chez 15-29 ans	2 ^e chez 15-44 ans
<i>Nombre de TS/an</i>		200000

Source : Organisation Mondiale de la Santé 2015

Ce travail de thèse s’inscrit dans le cadre des travaux menés pour l’identification des facteurs de risque de conduites suicidaires et l’amélioration de la compréhension de l’architecture complexe des multiples facteurs de risque. Ainsi, nous avons d’abord cherché à identifier des facteurs de risque de TS dans une large population de patients souffrant d’addiction aux drogues, particulièrement exposée aux conduites suicidaires, en prenant notamment en compte leur hétérogénéité, mais dans un cadre méthodologique homogène pour toutes les substances, simultanément. Nous avons également conduit des études dans une population de patients porteurs de troubles bipolaires, particulièrement à risque d’addiction et de conduites suicidaires. Avant de présenter nos travaux originaux, il était nécessaire de préciser la terminologie employée et de résumer brièvement la multitude de données épidémiologiques concernant ces associations. N’ayant pas directement étudié les idées suicidaires ni le décès par suicide, nous nous focaliserons uniquement sur les tentatives de suicide tout au long de ce travail.

Définitions

Idées et comportements suicidaires

Si le suicide ‘abouti’, c’est-à-dire la mort auto-infligée, a une définition quasi-consensuelle de par le monde (5), cela est loin d’être le cas pour les idées et comportements associés, pour lesquels jusqu’à 13 nomenclatures différentes ont été répertoriées (15). Pour le présent travail, nous avons utilisé une classification pragmatique utilisée par la *Food and Drug Administration* aux U.S.A. (16), basée sur le *Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (CCA-SA)* (17), et reprise dans des écrits de référence/consensus en France (18) et aux Etats-Unis (19):

- *Idée suicidaire* : toute idée de précipiter sa mort volontairement ;
- *Tentative de suicide (TS)*: tout acte d'auto-intoxication, d'automutilation ou d'autoagression comprenant une quelconque intention de mourir implicite ou explicite;
- *Suicide* : décès suite à une tentative de suicide ;
- *Suicidant* : individu ayant présenté un comportement suicidaire.

Cette classification exclut ainsi les comportements auto-agressifs sans intention de se donner la mort (20), et l'euthanasie (21), même si des chevauchements, parfois difficiles à démêler, existent entre ces entités. Elle diffère ainsi légèrement de celle utilisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui a classé tout acte d'auto-agression comme une TS dans son rapport sur les comportements suicidaires (5), probablement pour faciliter leur recensement dans des pays où, par exemple, le suicide est illégal et donc non rapporté comme tel.

Hétérogénéité du phénotype 'TS'

La notion de TS recouvre donc des sous-groupes très hétérogènes selon le niveau d'intention de mort, la préméditation et la planification du geste, leur dangerosité constatée ou potentielle et leur récurrence (22). Si ces critères sont utilisés en routine par les cliniciens pour évaluer le risque suicidaire, ils semblent encore sous-utilisés en recherche. Certaines TS sont particulièrement impulsives, mais des idées suicidaires plus ou moins durables/intenses/répétées précèdent le plus souvent les TS. Ces idées suicidaires prises séparément présentent des facteurs de risque particuliers et, surtout, sont beaucoup plus difficiles à collecter rétrospectivement, avec une grande fluctuation dans le temps (4). Elles font surtout l'objet d'évaluations dans des cohortes de population générale comme les étudiants (23) ou dans des essais thérapeutiques impliquant des sujets souffrant d'autres troubles psychiatriques (16,24). La question 'avez-vous déjà eu des idées suicidaires dans votre vie ?' paraît donc trop sensible dans des populations de soins exposées à un haut niveau de facteurs de risque. Des études réalisées en soins primaires ont ainsi rapporté des taux d'idées suicidaires de 26% dans l'année suivant une consultation pour SUD (25) et 25% dans le mois précédent pour des joueurs pathologiques (26). Jusqu'à 60% des individus porteurs de trouble bipolaire rapportent avoir eu des idées suicidaires durant un épisode thymique index (27). Plus généralement, il a été estimé qu'environ 10% de la population mondiale a eu des idées suicidaires dans l'année (28).

Un niveau supplémentaire d'hétérogénéité est à prendre particulièrement en compte dans les TS des patients souffrant de SUD. En effet, les facteurs de risque cliniques (29) et probablement génétiques (30) des TS diffèrent selon leur niveau de gravité, de sorte que TS sévères et suicides seraient plus proches entre eux que TS sévères et moins sévères (31). De plus, le poids des facteurs génétiques dans les comportements suicidaires est croissant des idées suicidaires aux TS sévères (32). Enfin, un raisonnement superposable peut s'appliquer aux différences entre TS isolées et TS récurrentes (33,34), ce qui permet de dégager deux sous-groupes d'intérêt dans l'étude des comportements suicidaires : les TS graves/violentes/dangereuses et les TS récurrentes, par contraste avec les TS isolées ou moins sévères. Cette distinction semble d'autant plus pertinente que l'évaluation rétrospective des TS sans en considérer ces sous-types est sujette à des biais de rappel (35) et de classification (36,37). Prendre en compte ces sous-types de TS permettrait d'améliorer le potentiel de transfert à la clinique des données de la recherche (38,39) avec, à la clé, l'identification potentielle de cibles thérapeutiques personnalisées (17) dans la prévention de la récurrence et de la mortalité suicidaire.

La notion de gravité a souvent été limitée aux TS dites « violentes », c'est-à-dire utilisant des moyens considérés comme particulièrement létaux : précipitation, pendaison, arme à feu, immolation, noyade, intoxication aux organophosphorés (31). Or, cela exclut par exemple les intoxications médicamenteuses sévères soit par leurs conséquences, telle une admission en soins intensifs, soit par leur préparation, comme le choix, par le suicidant, de médicaments particulièrement dangereux et/ou dont l'effet est difficile à traiter comme les bêtabloquants (40). En outre, cela peut également exclure les gestes suicidaires n'ayant pas été suivis de soins médicaux pour des raisons indépendantes de leur gravité : isolement social, éloignement des lieux de soins (41), éléments culturels banalisant le geste et/ou négligeant l'utilisation des soins en général (42). Pour mieux rendre compte de ces phénomènes, un consensus s'est dégagé récemment en faveur de l'utilisation de la notion de TS dangereuse ('*serious*' en anglais) (43). Cette notion englobe (i) les gestes suicidaires *potentiellement létaux* : utilisation d'un moyen violent *ou* d'un moyen non violent mais dangereux et utilisé comme tel et (ii) les gestes suicidaires à la *létalement confirmée* par la notion d'une hospitalisation, notamment en soins intensifs. C'est cette définition que nous avons choisi d'adopter au cours de ce travail.

Nous avons également voulu nous intéresser, dans le cadre d'analyses préliminaires, au phénotype de récurrence des TS, selon un rationnel similaire à l'étude des TS dangereuses.

En effet, un antécédent de TS est l'un des plus forts prédictors de TS incidente, de sorte que chaque tentative augmente de 30% le risque de répétition dans les troubles de l'humeur (44). Contrairement à certaines idées reçues probablement tirées d'observations de gestes suicidaires peu dangereux répétés, l'intentionnalité suicidaire et la létalité ne tendent pas systématiquement à la baisse avec la récurrence. Cette impression provient peut-être d'une certaine tautologie : un sujet décédé par suicide ne peut, par définition, répéter son geste, ce qui peut donner l'impression que les gestes non létaux, qui – eux - peuvent se répéter, ne seront jamais fatals. Certains auteurs ont même suggéré l'existence d'un embrasement de cette létalité au fil des récurrences suicidaires (45,46), avec des résultats inconstants. Il est assez bien démontré que le risque de décès par suicide après une tentative index était augmenté en cas d'antécédent de récurrence (47), notamment multiple (48), indépendamment des comorbidités psychiatriques et des moyens utilisés, justifiant de mieux étudier ce sous-groupe. Enfin, nous avons déjà évoqué les risques de biais de rappel (49) et de classification (37) associés au recueil de l'histoire suicidaire sans spécification autre que présence/absence, qui pourraient être réduits en utilisant des phénotypes avec des définitions plus précises comme la récurrence (34,50). Les études disponibles suggèrent qu'une partie des facteurs de risque spécifiques aux TS récurrentes se recoupe avec les TS non récurrentes ou non spécifiées. Un niveau élevé de psychopathologie générale, y compris addictive, et d'idées suicidaires ainsi que des difficultés socio-économiques semblent ainsi associés aux TS récurrentes comparées aux TS uniques (34,50–52). Une étude ayant procédé à une évaluation psychopathologique plus poussée et prospective a montré des associations préférentielles entre les TS récurrentes et la personnalité *borderline* avec impulsivité élevée (53), confirmant les résultats d'une plus large étude de suicidants examinés aux urgences (33). Le genre féminin a été inconstamment associé aux TS récurrentes comparées aux TS uniques (34), et l'âge pourrait en être un facteur protecteur (33,51,53).

Dans les revues de littérature concernant spécifiquement les liens SUD-TS, les phénotypes particuliers que nous venons de décrire n'étaient pas considérés (9,10,54), traduisant le manque d'études spécifiques dans ces populations. Pourtant, les SUD ont pu être associés aux TS récurrentes dans des échantillons recrutés à partir de services d'urgence ou de psychiatrie. Dans une première étude de registre, un motif d'hospitalisation lié à l'usage d'alcool ou d'autres substances augmentaient indépendamment le risque de récurrence suicidaire après passage aux urgences pour une TS-index, avec des rapports de risque instantané ajustés (*Hazard Ratio, HR*) respectifs de 1,4 et 1,2 (47), qui n'étaient cependant pas significatifs pour la persistance de ces SUD pendant la période de suivi. En outre, dans cette étude, l'usage de sédatifs durant l'épisode index et la période de suivi était indépendamment associé à un risque plus élevé de récurrence suicidaire (HR ajusté 1,3). Les mêmes auteurs ont répliqué ce résultat selon la même méthodologie appliquée au suivi de patients sortis de services de psychiatrie (55). Dans une étude clinique transversale réalisée en service d'urgences, les SUD étaient également associés à des TS récurrentes sur la vie chez des patients évalués au décours d'une TS (33). Au total, un haut niveau de comorbidité psychiatrique, notamment addictive, apparaît donc comme un facteur majeur de récurrence suicidaire. Cependant, comme pour les TS dangereuses, ces associations restaient à évaluer spécifiquement dans des populations en soins pour addiction ou TB, avec prise en compte du genre. L'examen du rôle potentiel des benzodiazépines dans cette récurrence semblait également nécessaire étant donné nos résultats originaux et ceux de la littérature (47). Enfin, le rôle potentiel du tabac suggéré dans les études de suivi post-urgences (34,56) a été négligé dans des populations en soins pour SUD ou TB. Sur ces bases, nous avons donc conduit des analyses préliminaires sur le phénotype de TS récurrente dans nos échantillons.

Substances addictives – troubles liés à l’usage de substances – addiction et dépendance

Les substances addictives ont en commun des propriétés dites « renforçantes » et peuvent toutes mener, en fonction des individus, à des périodes plus ou moins longues et sévères de perte de contrôle, élément central des addictions (57). La majorité de ces substances ont des propriétés psychotropes accessoires qui fondent leur attractivité, leurs effets indésirables et, parfois, leur prohibition (58). Les propriétés renforçantes mettent en jeu des mécanismes de plaisir et/ou de soulagement d’un état d’inconfort et leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques s’expriment selon l’individu qui les utilise, en fonction de son état et du niveau d’exposition. Elles impliqueraient initialement une activation de la voie dopaminergique méso-limbique, à la base du circuit dit ‘de récompense et de motivation’ (59), bien que ce systématisme ait été récemment débattu (60). Les SUD sont caractérisés par une ‘utilisation inappropriée d’une ou plusieurs substances, de façon prolongée, au mépris de conséquences négatives qui peuvent s’accumuler et, parfois, sans que l’individu puisse moduler cette consommation malgré ces conséquences’ (57). Bien qu’il existe des différences certaines selon la substance considérée (61), les SUD représentent une catégorie homogène dans les classifications existantes tant leur phénoménologie est similaire (62,63). Au plan neurobiologique, au-delà du système dopaminergique de récompense et motivation, une différence majeure entre usage simple et addiction semble être le renforcement aberrant de la voie physiologique sous-tendant les comportements automatiques au détriment de la voie physiologique des comportements contextualisés orientés vers un but, qui reçoit de multiples afférences notamment corticales (64). Ces phénomènes sont associés à une réduction du contrôle préfrontal sur ces réponses comportementales (65). Ces hypothèses sont soutenues par des données précliniques mais aussi d’imagerie fonctionnelle chez l’Homme, et participent à ‘l’érosion de la volonté’ (65) observée dans l’addiction et traduite dans ses critères diagnostiques.

Les classifications nord-américaine et internationale des maladies ont distingué jusqu'en 2013 deux formes de SUD, l'abus et la dépendance. Pour mémoire, la notion de dépendance du *Diagnostic and Statistical Manual for mental disorders, fourth version – text revised (DSM-IV TR)* (66) et de la Classification Internationale des Maladies (CIM 10) (67) implique une perte de contrôle de l'usage avec accumulation de dommages, l'abus se référant surtout à des prises de risque et/ou des dommages ponctuels, y compris vis-à-vis de la loi. En raison de la difficulté à opérationnaliser ce diagnostic d'abus (63), le DSM-V (68) a rassemblé ces deux catégories dans les « troubles liés à l'usage de substances », de façon semi-dimensionnelle, avec ajout d'un critère d'envie impérieuse de consommer (*craving*) et retrait de l'aspect légal des dommages potentiels de la consommation. L'inclusion des participants dans les échantillons présentés dans notre travail s'est faite sur la base des critères du DSM-IV TR, et nous disposons donc de diagnostics d'abus ou de dépendance mutuellement exclusifs, mais dont les critères mis bout-à-bout constituent, à deux exceptions près, ceux repris dans le DSM-V. Nous les avons appliqués aux substances addictives, sans évaluer les jeux d'argent et de hasard. Dans la plupart des analyses, nous avons regroupé ces diagnostics sous le terme SUD, sauf mention expresse. Le terme addiction sera parfois utilisé à des fins formelles, de façon équivalente à SUD.

Epidémiologie des tentatives de suicide dans les troubles liés à l'usage de substances

Epidémiologie descriptive des troubles liés à l'usage de substances

Les SUD sont des troubles fréquents. On dispose en population générale de données solides basées sur des diagnostics standardisés et obtenues auprès d'un échantillon représentatif de la population dans des études en Amérique du Nord (*National Comorbidity Survey – NCS* et *National Epidemiological Survey on Alcohol and Related conditions – NESARC* et leurs répliques). Dans le monde, l'initiative *World Mental Health Surveys* de l'OMS a permis d'agréger 17 études nationales, au prix d'évaluations et de répartitions des données manquantes plus hétérogènes (69). Dans l'optique de ce travail de thèse, les principaux enseignements à tirer de ces grandes enquêtes sont :

- 1) 1/8 des décès dans le monde sont attribuables à une substance addictive (70) ;
- 2) La prévalence sur la vie de l'addiction au tabac concerne 15 à 30% de la population, celle des troubles liés à l'usage d'alcool varie autour de 10%, celle des troubles liés à l'usage de substances illégales varie autour de 1,5% (69) ;
- 3) Les troubles liés à l'usage de substances illégales sont, la plupart du temps, évalués comme un tout (69) ;
- 4) Les troubles liés à l'usage de benzodiazépines restent particulièrement méconnus ;
- 5) Le diagnostic d'addiction à la nicotine est largement superposable à la consommation quotidienne de tabac (71) ;
- 6) La comorbidité des SUD entre eux et avec les autres troubles psychiatriques est la règle (72,73).

En France, on dispose surtout des données d'expérimentation et d'usage régulier des substances addictives, c'est-à-dire des tendances d'exposition par tranche d'âge, recueillies par la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA) dans le cadre de l'initiative européenne de surveillance coordonnée par le *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)*. Deux chiffres liés à l'usage d'opiacés et collectés en 2015 permettent tout de même d'approcher la notion d'un diagnostic de SUD (74): 0,5% des Français déclaraient un usage de drogue à haut risque dans l'année, et les centres de soins spécialisés rapportaient une file active de 168840 patients sous traitement agoniste opiacé. Les seules données diagnostiques en population générale obtenues après échantillonnage de bonne qualité proviennent d'une enquête incluse dans les données mondiales de l'OMS. Elle rapportait une prévalence de 5,7% des troubles liés à l'usage d'alcool sur la vie (75), mais n'a pu estimer de chiffre précis concernant les autres substances devant leur rareté déclarée. L'usage quotidien de tabac, seule substance pour laquelle il se confond quasiment avec la dépendance (71), concernait par ailleurs 30-34% des 15-75 ans en 2014 (76). Enfin, la France connaît un niveau de consommation de benzodiazépines particulièrement élevé, sans que la prévalence de leur usage pathologique ait pu être clairement évaluée : 11,5 millions de sujets ont pris une benzodiazépine dans l'année, dont 59% au-delà des trois mois recommandés, et 22% au moins deux molécules différentes (77). Les patients en soins pour des SUD sont particulièrement exposés à ce type de substances et à risque d'addiction (78,79).

Epidémiologie analytique des tentatives de suicide en cas de troubles liés à l'usage de substances

En population générale et clinique, de très nombreux facteurs de risque de TS ont été identifiés dans des études transversales aussi bien que prospectives. Ils peuvent être classés en facteurs de vulnérabilité et en facteurs de stress selon le modèle diathèse-stress des TS (32). La diathèse implique des éléments souvent précoces (distaux) incluant la génétique et les endophénotypes (qui peuvent être influencés par des stress précoces). Le stress implique des événements plus récents (proximaux) censés précipiter les TS. Certains facteurs de risque comme les traumatismes dans l'enfance sont à la frontière de ces entités, et représentent une vulnérabilité commune entre TS et SUD, même si certaines spécificités peuvent être observées selon les types de traumatismes et leurs liens avec certaines dimensions intermédiaires (80). La valeur prédictive individuelle des facteurs de risque de TS reste faible voire non-significative en population générale (4), et reste mal connue dans des populations cliniques spécifiques en dehors des troubles de l'humeur et des suicidants évalués dans des services d'urgence. En outre, TS (5) et SUD (81) sont fortement associés ou comorbides avec les autres troubles psychiatriques.

L'usage et le mésusage de substances addictives sont associés aux TS à des niveaux multiples, potentiellement combinés entre eux: intoxications aiguës précédant ou aggravant volontairement la TS (82–84), diagnostics de SUD sur la vie entière (9,10), symptômes de sevrage (85,86). Il est donc difficile de distinguer des associations directes plus ou moins causales d'associations médiées par des facteurs communs ou confondants à partir des données disponibles à l'heure actuelle. Si l'on s'intéresse plus précisément aux facteurs de risque de TS dans des populations souffrant de SUD, on retrouve de nombreux facteurs communs à la population générale et quelques facteurs spécifiques :

- 1) **Facteurs génétiques** : interaction entre des SNP des gènes codant pour la protéine chaperon du récepteur glucocorticoïde de type 1 (FkBP5) (87) et ceux codant pour la protéine de transport du facteur de relargage de la corticotropine (CRH-BP) (88) avec les traumatismes dans l'enfance mesurés par le *Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)* (89), chez des individus souffrant d'addiction à la cocaïne;

- 2) **Événements de vie précoces** : traumatismes dans l'enfance, notamment abus sexuels et physiques (90,91), styles parentaux dysfonctionnels (92) mesurés par le questionnaire *Measure of Parenting Styles (MOPS)* (93);
- 3) **Troubles psychiatriques autres qu'addictifs**: troubles anxieux, de l'humeur et de la personnalité ; niveau général de détresse psychologique (7,54) ou de santé mentale altérée (81). Dans une étude prospective en population générale (94), tous les troubles psychiatriques étaient significativement associés à l'incidence des TS dans les trois ans, suggérant une vulnérabilité psychopathologique générale aux TS, mais le nombre d'événements très faible en limitait la portée et la puissance ;
- 4) **Maladies non-psychiatriques** : notamment les douleurs chroniques (95), la présence du virus de l'hépatite C (VHC) (96), voire de celui de l'immunodéficience humaine acquise (VIH) (97), indépendamment des traitements prescrits. Cela pourrait être plus globalement lié à l'état médical général (98) et au sentiment de douleur morale, notamment son vécu d'irréversibilité (99);
- 5) **Événements de vie** : nous n'avons pas retrouvé d'étude prospective à ce sujet en dehors de la population générale, où il existe des liens complexes entre les événements de vie et l'incidence des TS dans certaines sous-populations psychiatriques (troubles de la personnalité avec épisodes dépressifs récurrents) (100). Ces événements étaient liés à la santé ou à l'emploi ;
- 6) **Situation sociale** : isolement affectif (101), instabilité professionnelle (102,103) et, probablement, de logement (104,105).

Limites des données disponibles

Un article publié cette année a effectué la méta-analyse des facteurs de risque suicidaire (idées, tentatives, décès) de la littérature des 50 dernières années (4). Si ce travail n'est pas exempt de problèmes dans sa méthodologie et son interprétation des résultats, il incite à modifier grandement les méthodes d'identification des facteurs de risque suicidaire pour en améliorer la prévention. De même, dans la littérature existante concernant l'étude des comportements suicidaires les populations souffrant de SUD, nous avons repéré plusieurs axes possibles d'amélioration.

Tout d'abord, nous n'avons pas retrouvé dans cette littérature d'utilisation de la stratification sur le genre, bien que la quasi-totalité des études concernées mettent en évidence son implication dans la survenue des TS. Cela pose un problème méthodologique certain car les modèles de régression dérivés d'associations bivariées incluent alors des facteurs indépendants dont l'association avec les TS peut varier d'un genre à l'autre, et le fait que les décès par suicide et les TS aient des sex-ratios habituellement inversés (106) implique l'existence de facteurs de risque différents selon le genre. Cela introduit un facteur de confusion majeur et limite l'identification de sous-populations à plus haut risque de TS utilisables en pratique clinique.

Ensuite, nous n'avons retrouvé qu'une poignée d'études ayant explicitement analysé les différences liées à phénotype particulier de TS dans une population souffrant de SUD, à savoir les TS dangereuses (107). Ces études s'intéressaient surtout à l'alcool : lien entre niveau d'intoxication aiguë et dangerosité des TS (108,109), déterminants des TS dangereuses en cas d'addiction à l'alcool (110). Notons que certains des co-auteurs de ces études sur l'alcool sont aussi ceux des articles de consensus sur ce phénotype de TS (29). Nous n'avons pas retrouvé d'étude similaire concernant les TS récurrentes. Nous avons discuté plus haut des différences majeures entre ces catégories de TS, dont la distinction est nécessaire à l'identification de facteurs de risque utiles à la prévention et à la recherche.

Enfin, malgré les liens complexes pouvant exister entre usage de substances, intoxication aiguë, usage chronique, SUD et TS, la prise en compte des différents niveaux et durées d'exposition aux substances addictives garde une place limitée dans la majorité des recherches sur le sujet. En conséquence, bien que cette population soit très exposée, ses facteurs de risque spécifiques à des phénotypes de TS bien définis restent mal caractérisés.

Pourquoi rechercher des facteurs génétiques associés aux tentatives de suicide ?

A l'instar de l'ensemble des comportements humains normaux ou pathologiques, la vulnérabilité aux TS est d'origine partiellement génétique, au sens de structure de l'ADN transmise pour moitié par chaque parent biologique. Une TS peut ainsi survenir en l'absence de facteurs cliniques et sociodémographiques distaux ou proximaux identifiables, c'est-à-dire en l'absence de tout trouble psychiatrique ou de tout événement négatif récent (32), bien que cela représente une minorité de cas.

Les études d'agrégation familiale soutiennent l'existence de cette composante génétique, les TS étant jusqu'à cinq fois plus fréquentes chez les apparentés au 1^{er} degré de suicidants que chez des contrôles appariés pour âge, sexe et autres troubles psychiatriques (111–113). Des études de jumeaux sont venues confirmer cette origine génétique, et ont permis d'estimer l'héritabilité des TS à 30-50% (114), qui serait réduite à 17% en contrôlant strictement l'effet d'autres troubles psychiatriques (115). On dispose par ailleurs de résultats préliminaires intéressants à partir d'études d'association gène-candidat ou génome-entier (*Genome-Wide Association Study, GWAS*). Une revue de la littérature parue en 2016 a répertorié onze études GWAS concernant les comportements suicidaires, et nous en avons identifié une supplémentaire publiée depuis (116). Dans ce type d'étude, la correction pour tests multiples considère un million de tests, ce qui donne une valeur seuil de p significative à $0,05 / 10^6 = 5 \times 10^{-8}$ (117). A ce niveau, seules deux associations avec les TS, retrouvées chez des individus avec dépression caractérisée, peuvent être retenues dans la littérature: un SNV situé dans le gène codant pour l'*ABI Family Member 3 Binding Protein (ABI3BP)* (118) et les variations dans le locus rs300774, qui englobe notamment le gène de la phosphatase acide 1 (*ACPI*) (119).

Ce second résultat vient d'être répliqué chez des sujets masculins diagnostiqués pour une schizophrénie (120). Outre le caractère transdiagnostique intéressant de cette association, ce gène appartient à une voie métabolique en charge notamment de la synthèse du récepteur glucocorticoïde de type 1, qui joue un rôle dans la réactivité au stress impliquée dans les comportements suicidaires (121). Notons également que le SNV rs11628713 du gène codant pour la papiline (*PAPLN*) a été associé aux idées suicidaires sous traitement antidépresseur après correction pour les 10⁵ SNV testés (122). Enfin, la méta-analyse d'un GWAS (116) de deux échantillons de soldats américains d'origine caucasienne rapportait une association entre TS et 12 loci d'une région d'environ 200 kilobases du chromosome 6 (position : 84770179 - 84935441) contenant les gènes *CEP162* (fonction ciliaire) et *MRAP2* (*melanocortin 2 receptor accessory protein 2*) (régulation du récepteur à l'hormone corticotrope). Sept de ces associations restaient significatives après ajustement sur la présence d'un trouble dépressif caractérisé, mais aucune n'était confirmée dans l'échantillon de réplification.

Il est aujourd'hui clair que le modèle génétique des TS, à l'instar des autres traits complexes comme les troubles psychiatriques (123), est polygénique, et implique des variants génomiques fréquents ou rares, simples ou plus larges (124,125), mais d'effet souvent modeste. L'effet de ces variants sur les comportements suicidaires pourrait surtout être associé à certains endophénotypes (126) comme des altérations de prise de décision (127–129), une majoration de l'impulsivité ou de l'agressivité (130), de l'hyperréactivité au stress (121). Ces endophénotypes ont des voies neurobiologiques de mieux en mieux connues qui pourraient, chez certains individus, servir de cibles thérapeutiques pour diminuer le risque suicidaire (131). A ce jour, aucun des résultats d'association génétique n'a été correctement répliqué, ce qui suggère de s'intéresser à des populations spécifiques et à des sous-entités phénotypiques. Cela peut s'appliquer au niveau des comportements suicidaires, en considérant leur dangerosité ou leur récurrence, ou au niveau des populations recrutées, en considérant des sous-types cliniques particuliers. Contraster ces phénotypes peut également permettre d'augmenter les chances de détection d'associations génétiques, mais aussi d'augmenter la puissance statistique dans des échantillons à la taille limitée par la nécessité d'une caractérisation aussi poussée.

La génétique moléculaire est donc aujourd'hui un outil d'exploration extrêmement puissant pour explorer la neurobiologie des comportements suicidaires (132). Cependant, les études existant en génétique des addictions n'offrent pas une caractérisation phénotypique suffisamment poussée et s'adressent à des populations souvent peu sévères, potentiellement éloignées de la pratique des soins (133,134). Cela limite le potentiel de transfert des résultats en clinique, mais aussi la probabilité de découverte de variants associés à certains traits plutôt qu'aux troubles en eux-mêmes. Nous avons donc choisi de poursuivre cet effort de recherche dans des populations de patients avec un phénotypage extensif.

Première partie: étude chez des patients consultant en centre spécialisé pour les addictions

L'unité INSERM UMR-S1144 est adossée à un service clinique polyvalent, le Département de Psychiatrie et Médecine Addictologique (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, dir : Pr. F. Bellivier), dont l'objectif général est la prise en charge intégrée des troubles complexes et comorbides par différents spécialistes en santé mentale ou non ; sur la même unité de lieu et de temps, comme le suggèrent les recommandations concernant ces troubles (135,136). Parmi les structures résidentielles et ambulatoires du Département se trouve le Centre de Soins, Accompagnement et Prévention en Addictologie (CSAPA) appelé 'Espace Murger'. Ce centre associe les avantages d'un accès facilité anonyme et gratuit pour tous types d'addiction, comme le demande la loi (137), et de l'expertise psychiatrique et non-psychiatrique du Département. Dans ce cadre, notre CSAPA a réalisé, en 2016, 916 consultations dont 341 nouveaux patients. Les substances classées 'les plus dommageables dans les 30 jours précédents' par les consultants du CSAPA étaient l'alcool (25%), les opiacés (23%) et la cocaïne (21%), avec d'importantes comorbidités entre elles et avec d'autres troubles psychiatriques. Les patients consultant au CSAPA sont plutôt des Hommes (73%), d'âge moyen (un tiers a entre 40 et 49 ans) et précaires au plan socio-économique : 45% n'avaient aucun revenu lié ni au travail, ni à l'invalidité, et 20% avaient un logement provisoire ou absent. On note de nombreuses variations sociodémographiques selon le diagnostic addictologique principal et les comorbidités.

Le suivi d'une telle file active a fait naître de nombreuses hypothèses sur la variabilité interindividuelle de l'expression des SUD : âges de début, comorbidités, complications, réponse au traitement. Cela a motivé le recrutement de patients pour la recherche à travers deux projets multicentriques coordonnés par le Dr F. Vorspan : *Méthadose* (OST 2007, NCT00894452, autorisation éthique CPP Ile-de-France VI, juin 2009), qui cherchait à identifier des facteurs génétiques associés à la variabilité des posologies de méthadone chez des patients bon répondeurs à ce traitement (138,139), et *Psychocoke* (PHRC 2010, NCT01569347, autorisation éthique CPP Ile-de-France IV, mars 2011), qui cherchait à identifier des facteurs biologiques liés aux symptômes psychotiques qui peuvent survenir lors de l'usage de cocaïne (140,141). Ces échantillons sont tout à fait importants et originaux dans le domaine des addictions en raison de (i) leur taille relativement importante et (ii) le niveau très détaillé de caractérisation phénotypique des participants. Ils ont été constitués à un moment où il était habituel de considérer que ce type de patients pouvait difficilement faire l'objet de recherches dites 'quantitatives' (142), notamment biologiques (143). A titre de comparaison, les échantillons indépendants recrutés en population générale comprennent 260 (144) à 911 cas (145) porteurs d'addiction à la cocaïne, leur méta-analyse de *consortium* arrivant à 2223 cas pour 25 échantillons (134). Le nombre résultant de variables phénotypiques est limité par l'agrégation d'échantillons très différents entre eux.

Chapitre 1 : études préliminaires d'association clinique et génétique chez des patients traités par méthadone

Afin de conduire une première exploration des facteurs cliniques et génétiques de TS dans des populations porteuses de SUD, nous nous sommes focalisés sur deux candidats : le gène codant pour le récepteur opioïde mu de type 1 (*OPRM1*) et celui codant pour le récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1 - *CNRI*). Ces choix ont été motivés par la publication, à cette période, d'études d'association gène-candidat dans les comportements suicidaires et les troubles de l'humeur, mais aussi des résultats d'un essai thérapeutique de large ampleur ayant rapporté des effets indésirables graves du rimonabant, un antagoniste des récepteurs CB1. Ces analyses ont donc été initiées de façon opportuniste, cherchant à répondre à des résultats déjà publiés par ailleurs plutôt qu'à explorer en détail les comportements suicidaires. Elles ont été réalisées sur la première partie de l'échantillon final, le protocole *Méthadose*.

Ce protocole a permis le recrutement de 210 patients en rémission de leur dépendance aux opiacés entre décembre 2008 et avril 2013. Les critères de rémission étaient stricts, basés sur l'évaluation des trois derniers mois : aucun SUD en cours en dehors du tabac et pas de modification de la posologie de méthadone. Seuls les patients majeurs, sans mesure judiciaire liée aux soins et bénéficiant d'une couverture sociale pouvaient être inclus, sous réserve de leur maîtrise du français et de l'absence de contre-indication ou de refus de réalisation d'un prélèvement sanguin à visée génétique. Pour mémoire, une partie de ces participants a fait l'objet de prélèvements biologiques en plusieurs points à visée pharmacocinétique et pharmacogénomique pour répondre à l'objectif principal de l'étude (139).

Les 112 premiers participants ont également répondu à un questionnaire concernant les troubles psychiatriques selon le DSM IV, le *Mini Neuropsychiatric Interview* (MINI), version 5 (146). Lors de l'extension de l'étude à d'autres centres parisiens ce questionnaire, qui peut s'avérer long en cas de comorbidités et d'intrication importante entre symptômes psychiatriques et usage de substances, a limité les capacités d'inclusion pour les patients les plus précaires et a donc été abandonné. Pour nos deux premières études d'association entre TS et gènes-candidats, nous avons utilisé cette première partie de l'échantillon dont les données du MINI étaient renseignées.

Les individus souffrant de dépendance aux opiacés sont à risque élevé de TS, surtout ceux en demande de soins. Ces TS sont en effets rapportées par 17 à 47% des individus souffrant de dépendance à l'héroïne (Darke et al., 2007). Leurs facteurs de risque dans cette population semblent globalement superposables à d'autres populations cliniques ou non (33,147): comorbidités psychiatriques, y compris addictives, événements de vie stressants/traumatiques récents ou anciens type trauma dans l'enfance voire dysfonction parentale (92). De ce fait, l'étude des TS dans cet échantillon était un objectif secondaire de l'étude *Méthadose*.

1. Méthodologie générale

Pour nos deux études d'association, la même méthodologie a été utilisée sur le même sous-échantillon de *Méthadose*. Cent-douze patients ont été interrogés par des personnels entraînés au sujet de leur histoire suicidaire au moyen de la section correspondante du *Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS)*, version 4.0 pour le DSM-IV (148), dont 108 étaient complètes et ont donc constitué notre échantillon d'étude. Cette évaluation, présentée en Annexe 1, a permis de (i) repérer la présence d'au moins une TS sur la vie, (ii) mesurer leur nombre et (iii) mesurer l'âge et les caractéristiques (moyen, gravité) de la TS considérée comme la plus sévère par le participant et l'examineur. Les diagnostics actuels et vie-entière de SUD, ainsi que les âges de début, durée et modalités d'exposition aux substances additives ont été évalués par la section correspondante (E) du *Structured Interview for DSM-IV (SCID-IV)* (149), les autres diagnostics psychiatriques par le MINI (146), et les caractéristiques sociodémographiques principales (niveau d'éducation, statut professionnel, marital, et de logement) par un questionnaire *ad hoc* standardisé.

L'ADN natif a été extrait de cellules du sang total selon les recommandations du fabricant (Maxwell 16 Promega extractor, Promega France, Charbonnières-les-Bains, France). Une sonde TaqMan® (Applied Biosystems) a permis d'identifier le génotype d'*OPRMI* situé en rs1799971 et le génotype de *CNRI* situé en rs202329. Les participants signaient un consentement écrit éclairé et étaient dédommagés de 50 euros pour l'étude clinique et génétique.

L'ensemble des variables collectées a été comparé entre les participants rapportant avoir déjà fait une TS et les autres. Etant donné la faible taille de notre population d'étude, les génotypes ont été regroupés de manière binaire selon la présence – non – de leur allèle mineur (150). Les différences statistiques, évaluées au moyen de tests bivariés non paramétriques de moyenne ou de fréquence, étaient retenues significatives pour $p < 0,05$ et, le cas échéant, les variables concernées étaient ensuite incluses comme facteurs indépendants dans une régression logistique binaire avec la présence/absence de TS comme variable dépendante. La même valeur de $p < 0,05$ y était utilisée pour indiquer la significativité statistique. Nous avons effectué ces analyses avec le logiciel *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, version 20.0 pour MacOS X (151).

2. Etude d'un polymorphisme du gène du récepteur opioïde *mu* de type 1 (*OPRM1*)

Introduction

Nous nous sommes intéressés aux liens entre TS et voie opioïde *mu* suite à deux publications aux résultats opposés concernant les liens entre un SNV du gène codant pour le récepteur opioïde *mu* de type 1 (*OPRM1*, polymorphisme c.A118G localisé en rs1799971) et les comportements suicidaires. Cela paraissait d'autant plus justifié que ce récepteur est la cible directe des agonistes complets tels l'héroïne, la morphine ou la méthadone, et que ce SNV en particulier est fonctionnel (152) et altère la réponse à l'héroïne chez l'homme (153). Des variations dans ses régions codantes pourraient donc influencer le risque suicidaire dans notre échantillon.

La première publication rapportait une association significative entre le SNV en rs1799971 et le décès par suicide comparé à d'autres causes (154). Les fréquences allélique et génotypiques liées à l'allèle mineur G étaient plus basses chez les suicidants que chez les contrôles (respectivement $p=0,014$ et $0,039$), ce qui persistait après ajustement sur âge et sexe. Tous les participants étaient d'origine japonaise, et leur autopsie psychologique n'était pas réalisée en vertu des protocoles éthiques en vigueur au Japon décrits par les auteurs. La seconde publication concernait un échantillon de sujets d'origine caucasienne diagnostiqués d'une dépendance à la cocaïne ou à l'héroïne au moyen de questionnaires standardisés (150). Trois loci d'*OPRM1* étaient étudiés pour trois phénotypes suicidaires : idées, planification et tentative de suicide, avec ajustement sur âge, sexe, et présence d'un épisode dépressif caractérisé sur la vie. Aucun lien significatif n'était retrouvé. Devant ces résultats discordants, et étant donné que seule la seconde étude concernait des sujets souffrant d'addiction chez qui la question restait donc largement ouverte, nous avons testé l'association potentielle entre le polymorphisme c.A118G d'*OPRM1* et la survenue d'une TS sur la vie selon la méthodologie décrite plus haut.

Résultats

Parmi 108 patients avec des données complètes sur les TS, comprenant 70% d'Hommes âgés en moyenne de 42+/- 8 ans, 40 (37%) rapportaient avoir fait au moins une TS, dont 22 (55%) au moins deux TS et 18 (45%) au moins une TS sévère définie par un score supérieur ou égal à trois sur l'échelle de sévérité de la DIGS. La régression logistique (Tableau 2) ne retrouvait ni le génotype *OPRM1* (OR=1,03 ; IC 95%=0,42-2,53), ni le genre (OR=2,01 ; IC 95%=0,8-5,05) comme étant associés à la survenue d'une TS sur la vie, contrairement à la présence d'un épisode dépressif caractérisé actuel (OR=10,9 ; IC 95%=1,24-93,6).

Tableau 2 : régression logistique avec la présence d'une TS vie entière comme variable dépendante

	OR	IC 95%
Genre	2,01	0,8-5,05
Episode dépressif caractérisé actuel	10,9	1,24-93,6*
Génotype <i>OPRM1</i> (génotypes avec vs. sans allèle mineur)	1,03	0,42-2,53

* $p < 0,05$. R^2 de Nagelkerke = 0,12

Ces résultats sont résumés dans la lettre à l'éditeur publiée dans *Psychiatry Research* présentée ci-dessous.

LETTRE : *Icick, R., Peoc'h, K., Ksouda, K., Bloch, V., Laplanche, J.L., Lépine, J.P., Bellivier, F., Vorspan, F., 2014. OPRM1 polymorphism and lifetime suicide attempts among stabilized, methadone-maintained outpatients. Psychiatry Research 218, 259–260. DOI : 10.1016/j.psychres.2014.04.035*

3. Étude d'un polymorphisme du gène codant pour le récepteur cannabinoïde de type 1 (CNR1)

Introduction

Le système endocannabinoïde constitue une neurotransmission ubiquitaire, dont les récepteurs de type 1 (CB1) sont prédominants au niveau des neurones cérébraux et largement distribués. Ils participent à la modulation des transmissions noradrénergique, sérotoninergique et dopaminergique, notamment par leur présence importante sur les interneurons GABA (155). En outre, chez l'Homme, le rôle de ces récepteurs dans l'humeur et ses troubles a été constaté de façon dramatique quand le principal essai clinique d'un antagoniste CB1, le rimonabant, a dû être stoppé prématurément en raison de l'incidence augmentée d'épisodes dépressifs caractérisés, de TS et probablement de suicides dans le groupe rimonabant comparé au groupe placebo (156). Nous nous sommes donc intéressés aux liens entre TS et récepteurs CB1 en testant l'association entre un SNV de leur gène codant *CNR1* localisé sur le chromosome 6q14-15 (rs2023239 ; c.-63-5426A>G). Ce polymorphisme est en effet fonctionnel, produisant un épissage alternatif et une forte diminution de transcription d'après des études *post-mortem* (157), et a été associé aux comorbidités entre SUD (157,158), quoique de façon inconstante

Résultats

Dans le même échantillon que celui analysé pour *OPRM1*, mais pour 85 participants dont les données phénotypiques et génotypiques étaient complètes, 32 (38%) rapportaient au moins une TS sur la vie, dont 50% au moins une sévère, et 58% deux TS ou plus. L'âge moyen était de 42 +/- 8 ans, 74% étaient des hommes, et 77% remplissaient les critères d'un trouble psychiatrique autre qu'un SUD, dont les 3/4 étaient un trouble dépressif caractérisé sur la vie et 26% (N=17) un trouble psychotique chronique. Dans nos analyses bivariées, les fréquences alléliques et génotypiques du rs2023239 n'étaient pas associées à la survenue d'une TS sur la vie ($p=0,247$ pour le test du Chi² et $p=0,582$ pour le test exact de Fisher, respectivement). L'ensemble des tests s'est déroulé en équilibre de Hardy-Weinberg (Tableau 1). Par ailleurs, ce SNV n'était pas associé à la présence d'un trouble lié à l'usage de cannabis sur la vie, ni au nombre maximal de joints fumés par jour durant la pire période repérée par le participant et l'investigateur.

Tableau 1 : fréquences alléliques et génotypiques en rs2023239 selon la présence/absence d'une TS ; tests de Fisher pour l'équilibre de Hardy-Weinberg

Allèle/ Genotype	TS vie entière		Valeur de <i>p</i>
	Non (<i>n</i> =53, 62,4%)	Oui (<i>n</i> =32, 37,6%)	
T	0,736	0,813	0,247 (test du Chi ²)
C	0,264	0,187	
TT	0,528	0,656	0,542 (test de Fisher)
CT	0,416	0,313	
CC	0,056	0,031	
Valeur exacte de <i>p</i> pour l'équilibre de Hardy-Weinberg	0,955	1	

Après ajustement sur âge, sexe, épisode dépressif caractérisé et troubles liés à l'usage d'alcool sur la vie, il n'y avait pas d'association en régression logistique (Tableau 2) entre le polymorphisme testé et les TS (OR=1,14 ; IC 95%=0,37-3,5 ; *p*=0,813), qui étaient en revanche associées aux troubles liés à l'usage de sédatifs (OR=3,4 ; IC 95%=1,09–10,4 ; *p*=0,035) et au trouble panique (OR=3,9 ; IC 95%=1-10,4 ; *p*=0,049).

Tableau 2 : régression logistique binaire avec la présence d'une TS vie entière comme variable dépendante

	OR	IC 95%	Valeur de <i>p</i>
Genre	1,61	0,51-5,16	0,42
Age	1,05	0,99-1,12	0,138
Trouble dépressif caractérisé	1,78	0,59-5,4	0,311
<i>Génotype CNR1</i> (génotypes avec vs. sans allèle mineur)	1,14	0,37-3,5	0,813
Troubles liés à l'usage d'alcool	0,33	0,11-1,01	0,052
Troubles liés à l'usage de sédatifs	3,37	1,09-10,4	0,035
Trouble panique	3,89	1,01-15	0,049
Constante	0,037		0,034

Diagnostics évalués sur la vie entière

Ces résultats sont présentés dans l'article mentionné ci-dessous, publié dans *The American Journal on Addictions*.

ARTICLE 1: *Icick, R., Peoc'h, K., Karsinti, E., Ksouda, K., Hajj, A., Bloch, V., Prince, N., Mouly, S., Bellivier, F., Lépine, J.-P., Laplanche, J.-L., Vorspan, F., 2015. A cannabinoid receptor 1 polymorphism is protective against major depressive disorder in methadone-maintained outpatients. The American Journal on Addictions 24, 613–620. DOI : 10.1111/ajad.12273.*

4. Discussion et perspectives des études d'association TS – OPRM1 et TS - CNR1

Dans une population de patients en rémission stable de leur dépendance aux opiacés traitée par la méthadone, nous n'avons pas retrouvé d'association entre deux SNV d'intérêt situés dans *OPRM1* et *CNR1* et la présence d'une TS sur la vie. Nos résultats ont confirmé l'absence de lien publiée entre TS et plusieurs SNV d'*OPRM1* (dont celui situé en rs1799971, que nous avons étudié) (150) et de *CNR1*. Nous avons cependant retrouvé un effet protecteur de l'allèle mineur du SNV de *CNR1* que nous avons testé vis-à-vis des épisodes dépressifs caractérisés [(159), données non présentées]. Cela étaye l'existence d'un impact fonctionnel des altérations pharmacologiques et génétiques de cette voie dans les troubles de l'humeur (156), y compris dans des populations en soins pour des SUD. Nous ne retrouvons pas non plus d'association entre le genre féminin et le risque de TS, qui était en revanche augmenté en cas de comorbidité avec (i) un épisode dépressif caractérisé actuel dans l'étude *OPRM1* et (ii) un trouble panique ou un trouble lié à l'usage de sédatifs sur la vie dans l'étude *CNR1*. Dans cette deuxième étude, les liens entre troubles liés à l'usage d'alcool et TS ne résistaient pas à l'ajustement sur les autres variables indépendantes.

La limite majeure de ces études préliminaires est la faible taille de notre échantillon, dont la contrepartie était la caractérisation très détaillée du phénotype des participants, y compris pour les troubles psychiatriques, et le niveau bas et homogène de leurs symptômes d'addiction au moment de l'étude. Deux autres limites en ont découlé: nous avons dû étudier le phénotype 'TS' dans son ensemble, et ses liens avec seulement deux SNV pris isolément. Même si cette dernière limite est à prendre à la lumière de la technologie utilisée (sondes *TaqMan*®) pour répondre aux objectifs secondaires de l'étude *Méthadose* et a pu limiter les faux-positifs, l'étude d'un seul SNV réduit les possibilités de découverte de variants impliqués dans des traits complexes comme les TS. Malgré leur faible niveau de réplification et leur tendance à rapporter des signaux difficiles à interpréter au plan neurobiologique, les études d'exomes ou de génomes entiers (EWAS/GWAS) sont aujourd'hui une référence pour l'étude sans *a priori* de centaines de milliers de SNV dans les traits complexes. Les études gènes-candidats gardent cependant une pertinence indéniable, surtout lorsqu'elles se basent sur les résultats des GWAS et qu'elles étudient des voies biologiques complètes (160,161). En effet, ces dernières sont devenues faciles à reconstituer grâce à des bases de données accessibles gratuitement en ligne (*KEGG pathways*, *REACTOME*, *OMIM*).

Nous rapportons plusieurs résultats remarquables au plan clinique. Tout d'abord, 37-38% des patients de la cohorte rapportaient avoir fait au moins une TS sur la vie, dont 45-50% une TS sévère et 55-58% au moins deux TS. Cela nous situe dans la fourchette maximale des taux retrouvés dans des échantillons équivalents (7,90), et peut s'expliquer à la fois par notre mode de recrutement similaire pour le soin et pour la recherche, qui n'exclut aucune comorbidité, psychiatrique ou non, et par l'évaluation détaillée des comportements suicidaires, qui améliore leur repérage (162).

De façon inattendue, les TS n'étaient pas plus fréquentes chez les femmes comparées aux hommes. Cela pourrait représenter un faux-négatif, vu leur faible proportion dans notre échantillon, ou signifier que le genre féminin n'est pas un facteur de risque de TS dans ce type de population, à l'inverse des études de population générale ou clinique (4). Cela soutient l'existence de facteurs de risque de TS spécifiques à notre population. Le même raisonnement peut s'appliquer à l'absence de lien, d'après l'analyse de régression de l'étude *CNRI*, entre TS et troubles de l'humeur d'une part, et entre TS et troubles liés à l'usage d'alcool d'autre part : un faux-négatif lié à la faible proportion de participants non atteints, ou l'existence de facteurs de risque de TS très spécifiques dans cette population. Les méta-analyses existantes soutiennent cette dernière hypothèse car le genre n'apparaît pas comme facteur modérateur des liens entre TS et troubles liés à l'usage d'alcool (9) et d'autres substances (10) [modérateur non significatif d'après la méta-régression, qui n'était pas effectuée dans la méta-analyse concernant le tabac (8)].

Au total, d'après nos résultats préliminaires par ailleurs négatifs au plan génétique, le profil clinique des patients en soins pour une addiction serait donc un facteur de risque de TS d'effet supérieur au genre, et impliquerait des comorbidités psychiatriques (trouble panique), y compris addictives (sédatifs). Seules des analyses stratifiées peuvent permettre de distinguer d'éventuels (et très probables) facteurs de risque spécifiques au genre dans des populations souffrant de SUD, alliées à une caractérisation plus complète des TS et de la trajectoire des SUD, y compris le tabac ; ce que nous avons cherché à faire dans l'étude suivante.

Chapitre 2 : facteurs de risque clinique et sociodémographique des tentatives de suicide dangereuses

Introduction

Dans le peu d'études transversales réalisées chez des individus en soins pour leur SUD, des facteurs de risque de TS ont été identifiés. La plupart sont similaires à ceux retrouvés en population générale ou suivis pour d'autres troubles psychiatriques, et sont résumés dans l'introduction générale de ce travail. Au plan sociodémographique, on retrouve ainsi le sexe féminin, un bas niveau d'éducation, divorce et instabilité d'emploi et de logement, et les stress précoces tels les traumatismes dans l'enfance (90). Un plus haut niveau de comorbidités médicales est également associé aux TS ; qu'elles soient infectieuses (présence du virus de l'hépatite C) (96), psychiatriques non addictives (dépression caractérisée et troubles de la personnalité) (7) ou addictives (54). Parmi ces dernières, les troubles liés à l'usage d'alcool semblent occuper une place particulière mais difficile à bien caractériser. En effet, les intoxications aiguës (83,84), la présence d'un trouble lié à l'usage (54) et peut-être le syndrome de sevrage (163) sont tous susceptibles d'augmenter le risque suicidaire. Il est donc difficile de mesurer les effets propres à l'usage d'alcool, son sevrage, et au stress personnel et environnemental lié à l'addiction. L'expression phénotypique des SUD dans leur ensemble est donc hétérogène en soi. Il dépend au minimum des comorbidités des SUD entre eux et du niveau d'exposition aux substances en lui-même, mesuré par sa durée (âge d'initiation/usage régulier/usage pathologique) et son intensité [voie d'administration, fréquences maximales et quantités consommées (164)], notamment lors de périodes d'intoxication massives. En effet, cette hétérogénéité modifie probablement le risque de TS de façon très différente. De même, malgré l'existence d'associations claires entre l'addiction au tabac, notamment sévère, et la survenue de TS en population générale (8,165) et clinique évaluée aux urgences (56) ou souffrant de troubles de l'humeur (166), nous n'avons pas retrouvé d'étude spécifique à ce sujet dans des populations porteuses de SUD.

Plus récemment, des groupes de travail ont montré l'intérêt de considérer l'hétérogénéité des TS pour la recherche et ses applications cliniques (22,31,43). Cela est principalement soutenu par le fait que (i) des études épidémiologiques ont constaté des incohérences dans le report d'un antécédent de TS lorsque la question était posée à plusieurs points d'intervalle sans précision sur le type de TS (35) et (ii) la létalité et les circonstances de survenue des gestes suicidaires sont très variables, ce qui suppose l'existence de facteurs de risque différents. Nous avons retrouvé dans la littérature existante une seule étude distinguant TS sévères/dangereuses ou non dans des échantillons d'individus en soins pour les SUD (107). Parmi 176 participants hospitalisés dont 16% rapportaient un antécédent de TS, 11% avaient fait au moins une TS dangereuse. Ces dernières étaient associées à la présence d'un trouble de personnalité *borderline*, mais à aucune autre comorbidité psychiatrique ou addictive, ni aucun facteur sociodémographique dans l'analyse multivariée. Cette étude était centrée sur les liens entre comorbidités, détresse psychologique et TS, sans stratification sur le genre ni prise en compte des niveaux d'exposition au tabac ou aux autres substances addictives.

Au total, de nombreuses limites méthodologiques empêchent la compréhension et donc la prévention des TS, notamment les plus dangereuses, dans des populations souffrant de SUD suivies en centre spécialisé, qui comptent pourtant parmi les plus à risque. Ainsi, nous avons voulu étudier les facteurs de risque de TS dangereuses dans cette population, en prenant en compte les diagnostics spécifiques de SUD et après stratification sur le genre. Nos hypothèses principales étaient que (i) les TS dangereuses seraient associées à des niveaux plus élevés de comorbidités addictives et (ii) la plupart de ces associations seraient spécifiques du genre.

Méthodes

Recrutement de l'échantillon

Les patients en soins dans des CSAPA de la région parisienne ont été recrutés consécutivement dans deux protocoles décrits plus haut. Nous anticipions une bonne représentativité clinique car les CSAPA sont légalement tenus d'assurer des soins 'anonymes et gratuits' (137), et aucune comorbidité ne constituait un critère d'exclusion. Pouvaient participer les patients majeurs, maîtrisant la langue française, avec une couverture minimale par l'assurance-maladie.

Pour cette étude des TS dangereuses, nous avons sélectionné spécifiquement les patients répondant au moins aux critères d'abus ou dépendance aux opiacés ou à la cocaïne sur la vie d'après les critères du DSM-IV-TR (66). Les critères d'exclusion étaient l'absence de maîtrise de la langue française, la présence de troubles cognitifs graves et une mesure en cours d'obligation/injonction de soin. Tous les participants signaient un consentement éclairé, et les deux protocoles ainsi que l'exploitation de leurs données bénéficiaient des autorisations éthiques *ad hoc* (voir *Introduction* de cette première partie).

Evaluations

Les méthodes d'évaluation utilisées sont superposables à celles des deux études précédentes. Nous décrivons ici les spécificités de l'étude des TS dangereuses dans l'échantillon combiné.

Les caractéristiques sociodémographiques étaient collectées de façon standardisée. Nous avons retenu, pour notre étude, le niveau d'éducation (nombre d'années après la classe préparatoire), le statut professionnel et marital actuel, et l'existence sur la vie d'une période d'au moins trois mois sans domicile fixe. La section 'suicide' (Annexe 1) de la DIGS v. 4 et la section 'substances' (E) du SCID-IV ont été utilisées pour caractériser l'histoire de TS et de SUD sur la vie, respectivement. Les participants étaient classés selon la présence ou l'absence d'une TS sur la vie. La pire TS retenue par le participant et l'évaluateur était classée dangereuse si le moyen utilisé était considéré comme violent (tout moyen en dehors de coupures superficielles et d'intoxication médicamenteuse volontaire) *ou* si la TS avait nécessité un traitement médical, selon des recommandations récentes (43). Nous obtenions ainsi trois groupes pour notre variable d'intérêt principale : absence de TS, TS non dangereuse, TS dangereuse. Outre les diagnostics de SUD vie entière et les âges de début d'usage, usage régulier et usage pathologiques, la quantité et la fréquence rapportées pour ce que participant et évaluateur considéraient comme la pire période étaient estimées. Pour les benzodiazépines, cette quantité était rapportée à la dose équivalente de diazépam (167). Enfin, la dépendance au tabac chez les fumeurs actuels était mesurée par le *Heaviness of Smoking Index (HSI)* (168), une mesure validée qui combine le délai entre lever et première cigarette et le nombre de cigarettes par jour, de façon semi-dimensionnelle. Un score de quatre points ou plus indique la dépendance (169).

Au plan des traitements reçus par les participants, nous avons (i) caractérisé l'exposition sur la vie aux traitements de l'addiction aux opiacés, ce qui incluait les séquences de traitement et leurs âges de début, ainsi que les posologies maximales et moyennes reçues et (ii) recueilli l'ensemble du traitement médicamenteux en cours. Nous avons distingué de façon artificielle les traitements psychotropes symptomatiques et curatifs. Ces derniers comprenaient ceux indiqués dans le traitement au long cours des troubles de l'humeur, anxieux et psychotiques, ce qui nous a permis d'en dériver les diagnostics psychiatriques actuels en fonction des indications en vigueur (170,171), selon une méthode empirique mais standardisée. La présence d'au moins une hospitalisation en psychiatrie sur la vie était également recherchée.

Après description des variables selon leur nature et leur distribution (nombres – pourcentages, moyennes – écarts-types ou médianes – écarts interquartiles), nous avons recherché des différences significatives globales entre les trois groupes de suicidants par des tests non-paramétriques (Chi^2 ou Kruskal-Wallis, les distributions des variables quantitatives étant très asymétriques) pour l'ensemble de l'échantillon puis par genre, avec un seuil de significativité fixé à $0,05/2=0,025$ vu que la même analyse était conduite deux fois (selon la dangerosité pour cette étude et la récurrence pour notre étude préliminaire présentée ci-après). Les variables montrant une différence significative pour un genre donné étaient incluses comme facteurs indépendants dans une régression logistique multinomiale avec le statut suicidaire comme variable dépendante, pour le genre correspondant. La présence d'une TS dangereuse était la valeur de référence, mais les OR étaient ensuite inversés ($1/\text{OR}$) pour obtenir les facteurs favorisant ces TS par rapport aux non dangereuses et à l'absence de TS. Cette analyse permet de distinguer les facteurs associés indépendamment aux TS dangereuses, et d'estimer leur spécificité vis-à-vis des TS non-dangereuses. Le protocole d'origine des participants était inclus comme variable indépendante dans cette régression, dont l'ajustement était estimé par méthode du Chi^2 de Pearson. Le logiciel d'analyse était *SPSS v. 20* (151) pour Mac OS X®.

Résultats

L'échantillon d'étude comprenait 433 participants dont 77% d'hommes, âgés de 39,7 +/- 9 ans en moyenne, et 139 (32%) rapportaient au moins une TS sur la vie avec des données sur leur dangerosité (sur 140 suicidants vie-entière au total). Parmi eux, 82 (59%) rapportaient au moins une TS dangereuse. Les TS dans leur ensemble étaient significativement plus fréquentes chez les femmes, mais la tendance inverse apparaissait pour les TS dangereuses, sans franchir le seuil de significativité. La présence d'un trouble lié à l'usage de sédatifs (SedUD) était associée aux TS dans les deux genres, comme la dépendance au tabac chez les hommes. Enfin, une plus grande quantité et une plus grande fréquence d'usage de sédatifs durant les pires périodes identifiées étaient associées à la présence d'une TS chez les femmes et les hommes, respectivement.

L'analyse de régression (Tableau 5) a identifié la dépendance aux sédatifs comme facteur de risque de TS dangereuse dans les deux genres. Chez les femmes, cette dépendance différenciait TS dangereuses ou non comparées à l'absence de TS alors que, chez les hommes, elle différenciait spécifiquement les TS dangereuses des autres TS. Chez les femmes, la présence d'un trouble lié à l'usage d'opiacés ou d'un épisode dépressif caractérisé actuel était négativement associée aux TS dangereuses. Enfin, dans les deux genres, les TS dangereuses étaient associées au fait d'avoir été hospitalisé au moins une fois en psychiatrie.

Tableau 5 : régression multinomiale avec absence/présence/dangerosité des TS comme variable dépendante, selon le genre.

	<i>Odds ratio (intervalle de confiance à 95%), valeur de p</i>	
	TS dangereuse vs. absence de TS	TS dangereuse vs. TS non dangereuse
FEMMES^a		
Dépendance aux sédatifs	5,59 (1,33-23,4) ; p=0,019	
Trouble lié à l'usage d'opiacés	0,19 (0,46-0,8) ; p=0,024	
Hospitalisation en psychiatrie	21,6 (4,58-102) ; p<0,001	24,4 (4,11-142) ; p<0,001
Episode dépressif caractérisé		0,123 (0,023-0,648) ; p=0,013
Intercept	0,45 ; p=0,498	-0,116 ; p=0,847
N=100/100; Chi ² =56,439 (df=8), p<0,001; R ² de Nagelkerke = 0,496		
HOMMES^b		
Age de début de l'usage quotidien de tabac		1,46 (1,11-1,9) ; p=0,007
Hospitalisation en psychiatrie	5,62 (2,61-12,1) ; p<0,001	
Dépendance aux sédatifs		8,7 (2,09-36,2) ; p=0,003
Intercept	-0,519 ; p=0,605	-2,59 ; p=0,325
N=197/333; Chi ² =58,629 (df=10), p<0,001; R ² de Nagelkerke = 0,318.		

Discussion

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude dont l'objectif primaire était d'identifier les facteurs de risque de TS dangereuses chez des individus souffrant de SUD consultant en centre de soins spécialisés. Nous avons pu explorer l'implication des diagnostics de SUD et du niveau d'exposition aux substances, en fonction du genre. Le genre masculin n'était pas associé aux TS dangereuses dans notre échantillon ($p=0,08$), tout comme l'ensemble des SUD en dehors de ceux liés aux sédatifs.

Ce lien n'était pas expliqué par des différences de proportion dans l'utilisation de l'intoxication médicamenteuse volontaire dans le groupe des TS dangereuses, ce qui aurait suggéré que la disponibilité des produits expliquerait une partie de l'association. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre TS et troubles liés à l'usage d'alcool, ni avec d'autres SUD, en dehors du tabac chez les hommes, même si le lien ne résistait pas à l'ajustement sur d'autres facteurs de TS. Le rôle du tabac dans les comportements suicidaires est suggéré par l'analyse bivariée dans notre sous-échantillon masculin, mais absent d'après l'analyse de régression. Il reste plausible au vu de la littérature clinique, mais aussi neurobiologique, le tabac pouvant majorer l'impulsivité et sous-tendre des décisions désavantageuses (172), processus cognitifs qui ont été impliqués dans les TS (129). Le tabac est peut-être plutôt un marqueur de risque qu'un facteur précipitant les TS, et reste d'un intérêt clinique capital à ce titre. En effet, son niveau d'exposition, qui semble corrélé au risque suicidaire (173), est facile à mesurer chez un individu donné. Nous avons également retrouvé des associations similaires entre TS et benzodiazépines. Enfin, nous pensons que les associations négatives retrouvées chez les femmes entre troubles liés à l'usage d'opiacés et TS, d'une part, et dépression caractérisée et TS d'autre part pourrait s'expliquer par l'effet protecteur vis-à-vis des TS des traitements indiqués dans ces troubles, comme cela a déjà été démontré plus directement (174,175).

Nous pouvons évoquer plusieurs limites à notre étude. Tout d'abord, nous n'avons pas posé de diagnostics de troubles psychiatriques au moyen des questionnaires adéquats, que nous avons abandonné au milieu du protocole *Méthadose* car ils allongeaient tant les entretiens que cela a entraîné des refus et sorties d'étude. Nous n'avons pas non plus recherché spécifiquement les comorbidités non-psychiatriques dans notre échantillon. Ensuite, nous avons combiné deux échantillons issus de protocoles différents, ce qui a pu introduire des biais non mesurés, même s'il faut noter que le protocole d'inclusion des participants n'était pas associé aux TS dangereuses dans notre analyse de régression. Enfin, les évaluations étaient rétrospectives ce qui a pu introduire des biais de rappel et empêche toute inférence causale concernant nos résultats.

Au total, nous avons identifié des sous-groupes d'intérêt pour améliorer la prévention des TS sévères, qui sont fréquentes dans des populations se présentant en soins avec des SUD multiples. La dépendance aux sédatifs semble être un facteur de risque indépendant et commun aux deux sexes. Cette comorbidité très fréquente en centre de soins spécialisés (174,176) devrait donc bénéficier d'une plus grande attention des cliniciens et des chercheurs, d'autant que son traitement est difficile et mal codifié (177).

ARTICLE 2 : *Icick, R., Karsinti, E., Lépine, J.-P., Bloch, V., Brousse, G., Bellivier, F., Vorspan, F. Serious Suicide Attempts In Outpatients With Multiple Substance Use Disorders. Drug and Alcohol Dependence, 181: 63-70. DOI : 10.1016/j.drugalcdep.2017.08.037*

Chapitre 3 : étude préliminaire sur les tentatives de suicide récurrentes

Introduction

Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction générale de ce travail, l'étude du phénotype de récurrence suicidaire a un intérêt majeur en terme de prévention, notamment des décès par suicide (52). Les SUD sont un facteur de risque établi de TS récurrentes en population générale (178) et clinique [TB, (53), hospitalisation pour tout diagnostic psychiatrique (179), suivi prospectif après une TS-index évaluée aux urgences (34)], y compris l'addiction au tabac (56). La connaissance de ces facteurs de risque est donc largement insuffisante chez des individus en soins pour leur SUD, alors qu'elle représente un enjeu majeur pour la prévention des TS. Dans une étude cas/contrôles rigoureuse (180) réalisée dans une population avec addiction aux opiacés après appariement sur âge, sexe, et niveau d'emploi, les auteurs confirmaient une plus grande fréquence des TS récurrentes en cas de SUD comparés aux contrôles. Cependant, les caractéristiques propres à ce groupe n'étaient pas spécifiquement étudiées.

Nous avons donc voulu explorer les facteurs de risque de récurrence suicidaire dans notre échantillon combiné *Méthadose* + *Psychocoke* en prenant en compte un maximum de variables cliniques et sociodémographiques d'intérêt potentiel, y compris l'exposition au tabac et aux traitements psychotropes. Nous nous sommes focalisés sur : (i) les différences de genre, inconstantes d'après les études existantes, à vérifier *a fortiori* dans notre population à large prédominance masculine, (ii) le rôle potentiel de l'exposition aux benzodiazépines et (iii) le rôle potentiel de l'exposition au tabac. Malgré l'absence de comparabilité immédiate avec la littérature disponible, faute d'étude spécifique, nous avons comme hypothèse que le genre féminin serait associé aux TS récurrentes et que leurs facteurs de risque de TS récurrentes seraient très différents de ceux des TS dangereuses.

Méthodes

Jusqu'à l'analyse statistique, les méthodes de recrutement et d'évaluation des participants ont été strictement identiques à celles utilisées dans l'étude précédente sur la dangerosité des TS (181).

La récurrence suicidaire peut être modélisée de façon catégorielle ou dimensionnelle. Dans la première, il s'agit de diviser la population d'étude en trois groupes selon l'absence de TS, la présence d'une seule TS, ou la présence d'au moins deux TS sur la vie (38). Le groupe 'TS unique' permet alors de distinguer les facteurs spécifiquement associés à la récurrence de ceux associés à la suicidalité en général. L'analyse finale des trois groupes se fait par régression multinomiale, et l'on peut modifier la variable dépendante de référence pour générer l'ensemble des OR [TS oui *vs.* non et TS récurrente *vs.* unique (182)].

La seconde modélisation utilise le nombre de TS rapportées sur une période donnée (vie entière dans nos études transversales rétrospectives). Pour les analyses bivariées, il convient alors de transformer la variable en un taux de TS/durée (en années). Cette durée est, idéalement, la durée d'évolution d'une maladie chronique (ici, un ou plusieurs SUD), ce qui donne un moyen puissant et simple de tenir compte de son influence sur la probabilité de survenue d'un événement (ici, les TS). La contrepartie est la limitation de la taille d'échantillon d'étude due à l'exclusion des individus n'ayant pas rapporté de TS sur la vie. L'analyse de régression qui découle de l'utilisation du taux de TS permet de reconstituer la trajectoire des sujets en générant des ratios d'incidence, adaptés à l'analyse du décompte d'une variable discrète (nombre total de TS) rapporté à une période d'intérêt (âge ou durée d'un SUD). A notre connaissance, seule l'approche catégorielle comparant suicidants uniques aux récurrents a été utilisée dans la littérature existante (180). Pour cette première analyse exploratoire dans l'échantillon 'addiction', nous avons donc utilisé l'approche dimensionnelle, et étudié uniquement les participants ayant rapporté au moins une TS sur la vie (N=140).

Nous avons testé les associations entre les taux de TS, rapportés à la durée du SUD éligible (opiacés ou cocaïne) ayant débuté le premier, et les variables cliniques et sociodémographiques collectées chez les participants, décrites par leur décompte/fréquence ou leur médiane/écart interquartile. La variable « densité de TS » est décimale et très proche de zéro, donc très asymétrique dans sa distribution, nécessitant l'utilisation de tests non paramétriques : *U* de Mann-Whitney ou le *H* de Kruskal-Wallis si plus de deux groupes étaient présents pour les variables catégorielles, et corrélation de Spearman pour les variables quantitatives. Ces analyses bivariées ont été stratifiées sur le genre. Les variables associées significativement à la densité de TS sur l'échantillon total et dans au moins un genre étaient ensuite incorporées dans une régression de Poisson, où la variable d'exposition était la durée du SUD 'principal' (*cf. supra*), qui génère des ratios d'incidence (*Incidence Rate Ratio*, IRR) ajustés sur les autres variables présentes. Nous n'avons pas utilisé la méthode adaptée aux variables surreprésentées aux abords de zéro (*zero-inflated Poisson regression*) car elle est réservée aux situations dans lesquelles cette surreprésentation est liée à des biais (données manquantes, par exemple) (183) ce qui n'était pas le cas dans notre échantillon, où la relative rareté des TS est bien 'réelle'. L'ensemble des analyses ont été réalisées sous SPSS v. 20 pour Mac OS® (151).

Résultats

Parmi les 140 (32%) suicidants sur la vie, âgés en moyenne de 39,5 +/- 10 ans, 93 (64%) étaient des hommes, et 86 (61%) rapportaient au moins deux TS et étaient donc considérés récurrents. Le nombre absolu de TS parmi les suicidants vie-entière allait de 1 à 30, ce qui correspondait à un taux médian rapporté à la durée du SUD principal de 0,052 (moyenne : 0,085 ; intervalle : 0,014-1,18 ; écart interquartile : 0,029-0,1).

Les associations significatives entre densité de TS et les variables cliniques et sociodémographiques des participants sont présentées Tableau 6, avec les valeurs et statistiques associées (sauf les médianes et écarts interquartiles par genre, pour des raisons de présentation). Le nombre de surdoses en opiacés sur la vie et un âge plus jeune à l'initiation du cannabis étaient significativement associés à une densité de TS plus élevée sur l'échantillon total, mais pas dans l'un ou l'autre genre. Les hospitalisations en psychiatrie et un traitement antipsychotique actuel étaient associés à une densité de TS plus élevée pour les deux genres. Les autres associations spécifiques au genre n'étaient retrouvées que chez les hommes : l'âge à l'inclusion, la dose maximale calculée en équivalents-diazépam rapportée pour la pire période d'usage, le diagnostic de dépendance) et un âge plus jeune d'initiation de l'usage de cocaïne.

Tableau 6 : Etude des facteurs (caractéristiques des participants) influençant la densité de TS (Nombre de TS/année d'évolution de la maladie) dans l'échantillon total et stratifié par genre : résumé des associations significatives ($p < 0,025$)

	Échantillon total N=140	Hommes, (N=93, 66%)	Femmes, (N=47, 34%)
<i>Corrélations entre densité de TS et variables quantitatives</i>			
	<i>ρ de Spearman, valeur de p</i>		
Age	-0,27 ; p<0,001	-0,263 ; p=0,011	-0,234 ; p=0,113
Nombre d'hospitalisations en psychiatrie	0,412 ; p<0,001	0,34 ; p=0,018	-0,579 ; p=0,001
Age au premier usage de cocaïne	-0,223 ; p=0,009	-0,391 ; p<0,001	0,206 ; p=0,175
Age au premier usage de cannabis	-0,221 ; p=0,01	-0,228 ; p=0,033	-0,19 ; p=0,212
Nombre de surdoses en opiacés sur la vie	0,38 ; p=0,008	0,321 ; p=0,069	0,487 ; p=0,078
Dose quotidienne de benzodiazépines durant la pire période	0,229 ; p=0,023	0,287 ; p=0,02	0,121 ; p=0,495
<i>Comparaison de la densité de TS par groupe</i>			
	<i>Médiane (EIQ) ; Mann Whitney U ou Kruskal-Wallis H, valeur de p</i>		
Genre (femme vs. homme)	0,062 (0,037-0,11) vs. 0,046 (0,026-0,077) ; 2715,5, p=0,019		NA
Protocole d'origine (Psychocoke vs. Méthadose)	0,059 (0,035-0,107) vs. 0,041 (0,024-0,078) ; 2888, p=0,023		1262,5 ; p=0,103
Traitement agoniste opiacé sur la vie	0,046 (0,024-0,069) vs. 0,064 (0,039-0,105) ; 1607, p=0,014		214 ; p=0,228
Dépendance aux benzodiazépines sur la vie	0,069 (0,037-0,109) vs. 0,037 (0,025-0,063) ; 3119, p=0,001		1376,5 ; p=0,007
Antécédent d'hospitalisation en psychiatrie	0,067 (0,037-0,121) vs. 0,037 (0,024-0,069) ; 2510, p<0,001		1098,5 ; p=0,004
Tout traitement psychotrope en cours	0,063 (0,035-0,104) vs. 0,041 (0,024-0,076) ; 2965,5 ; p=0,024		280 ; p=0,012*
Traitement antipsychotique en cours	0,082 (0,048-0,166) vs. 0,044 (0,026-0,081), 2342,5 ; p<0,001		1294 ; p=0,102
		963,5 ; p=0,005	297,5 ; p=0,266
			305 ; p=0,006*

*En gras : p < 0,025. EIQ, écart interquartile. *significativité exacte*

Tableau 7 : régression de Poisson avec le nombre de TS en variable dépendante, rapporté à la durée d'exposition au SUD principal

	Coefficient β standardisé (ES)	Ratio d'incidence (CI 95%)	<i>p</i>
Genre féminin	0,39 (0,113)	1,48 (1,18-1,84)	0,001
Protocole d'origine (Psychocoke vs. Méthadose)	0,26 (0,138)	1,3 (0,99-1,7)	0,059
Antécédent d'hospitalisation en psychiatrie	0,297 (0,137)	1,23 (0,94-1,61)	0,03
Dépendance aux benzodiazépines vie entière	0,175 (0,131)	1,14 (0,92-1,54)	0,18
Traitement antipsychotique	0,788 (0,122)	2,04 (1,6-2,6)	<0,001
Dose quotidienne de benzodiazépines durant la pire période (médiane, mG/day)	0 (0)	1 (,999-1)	0,828
Ordonnée à l'origine	-2,73 (0,141)		<0,001

N=114/140 ; $\chi^2=93,347$ (df=6), $p<0,001$. Log(durée du SUD principal) utilisé comme variable de décalage.

ES, erreur-standard. En gras les valeurs des variables significativement associées à la densité de TS à $p<0,05$. Nombre de remplacements effectués pour la dose quotidienne de benzodiazépines (médiane) : N=41.

La régression de Poisson confirmait que le genre féminin, un traitement antipsychotique en cours et un antécédent d'hospitalisation en psychiatrie étaient significativement associés à une plus grande densité des TS (Tableau 7).

Discussion

Nos analyses préliminaires concernant les facteurs de risque de TS récurrentes chez des patients en soins pour leur SUD ont montré que le genre féminin, la présence d'un traitement antipsychotique et un antécédent d'hospitalisation en psychiatrie étaient significativement et indépendamment associés à une incidence annuelle de TS plus élevée d'après une analyse de régression prenant directement en compte la durée d'exposition au SUD principal. Nos analyses bivariées, que nous avons pu effectuer pour l'échantillon total et par genre, suggéraient que certains facteurs de risque de TS récurrentes étaient différents selon le genre. Etant donné notre choix d'une modélisation quantitative des TS récurrentes, les comparaisons avec la littérature existante seront relativement limitées car cette dernière comprend majoritairement des analyses catégorielles hors populations porteuses de SUD.

Nous avons confirmé un premier résultat de la littérature issue principalement de l'étude du TB : la densité des TS est corrélée à un âge plus jeune des participants. Nous n'avons pas pu tester cette association dans le modèle de régression car il reposait sur la durée d'exposition au SUD principal, imbriquée dans l'âge. Cette association pourrait s'expliquer par les liens entre TS récurrentes et impulsivité (184), celle-ci tendant à diminuer avec l'âge d'après des études précliniques (185) et de cognition humaine associée aux prises de risque majeures (186). Une labilité émotionnelle accrue pourrait également expliquer cette double association, comme suggéré dans le trouble bipolaire pour les TS non-spécifiées (187,188), mais on ne peut exclure que des biais de récence pourraient faire que les sujets les plus jeunes se remémorent et dénombrent mieux leurs TS. Les quelques données existantes sur la fiabilité et la constance du report des comportements suicidaires suggèrent soit une relation opposée (189), soit d'une absence d'influence (35,49) de l'âge sur cette fiabilité. Ces données proviennent d'études en population d'adolescents et de jeunes adultes, d'âge moyen inférieur de 10 à 30 ans à celui de notre échantillon.

Chez les hommes, un âge plus précoce à l'initiation de la cocaïne était fortement corrélé à la densité de TS, suggérant une vulnérabilité ou un profil de sévérité commun TS-usage de cocaïne spécifique aux hommes. Rappelons que toutes les variables d'âge de début dans une étude transversale sont censurées à droite par l'âge à l'inclusion, indiquant que notre résultat pourrait simplement refléter le lien entre jeune âge et densité de TS qui était également spécifique aux hommes.

Concernant l'association entre genre féminin et densité de TS, la littérature existante est inconstante (190) quoiqu'en faveur de cette association (34,191), mais notre résultat est difficile à comparer car il s'applique à la récurrence évaluée de manière quantitative. Les participantes à notre étude pourraient également avoir des niveaux de psychopathologie générale, notamment anxieuse et dépressive, plus élevée que les hommes (34). Les troubles anxieux ou de l'humeur, que nous avons déduit des traitements en cours, n'étaient associés à la densité de TS à aucun stade de nos analyses. Ces différences d'association pourraient donc s'expliquer par le contraste entre l'évaluation des TS, qui concernait la vie entière, et le recueil des traitements (et donc des diagnostics psychiatriques), qui concernait la période actuelle. Cependant, nous avons retrouvé une association indépendante entre un traitement antipsychotique en cours et une densité plus élevée de TS, qui existerait dans les deux genres d'après nos analyses bivariées, et n'était retrouvée pour aucun autre traitement psychotrope. Cela pourrait indirectement refléter tous nos résultats à la manière d'une variable *proxy* d'un profil de pathologie comorbide plus sévère, notamment plus impulsive, étant donné les autres variables associées à la densité de TS (âge plus jeune, antécédent d'hospitalisation en psychiatrie). Cela évoque, par exemple, une comorbidité avec un trouble de personnalité *borderline* (190). Ce type de profil a été spécifiquement associé aux TS récurrentes (107,190). Une étude prospective (34) réalisée à partir d'une TS index évaluée dans des services d'urgences a enfin suggéré une association significative entre syndrome psychotique récurrent et récurrence suicidaire, ce que pourrait suggérer également notre résultat sur les antipsychotiques, même si le diagnostic de trouble psychotique n'était pas associé à la densité de TS dans notre échantillon.

Notre étude de la densité des TS souffre globalement des mêmes limites que l'étude sur la dangerosité des TS. Nous pouvons évoquer en outre deux points spécifiques : (i) le dénombrement rétrospectif du nombre de TS a pu être encore plus incertain que l'identification de leur dangerosité et, surtout (ii) l'étude du groupe de participants suicidants vie-entière a limité notre puissance statistique. Cette limite s'applique particulièrement au sous-échantillon féminin mais, dans le Tableau 6, aucune valeur de p n'est très proche de notre seuil fixé à 0,025, suggérant une absence réelle d'association. Malgré tout, l'étude restreinte au groupe des suicidants a rendu impossible la stratification de notre régression de Poisson, et donc l'identification de variables indépendamment associées à la densité de TS pour un genre donné. Notons que, dans ce modèle de régression, nous obtenons un niveau élevé de significativité globale ($\text{Chi}^2=93,347$; $p<0,001$), un ajustement correct (test de déviance de Pearson non significatif) et, surtout, des intervalles de confiance étroits qui évoquent la bonne solidité de ces résultats préliminaires. Pour ces raisons, ils sont à la base d'un article en préparation, présenté ci-dessous.

En préparation : *Icick, R., Karsinti, E., Lépine, J.-P., Bloch, V., Brousse, G., Bellivier, F., Vorspan, F. Recurrent Suicide Attempts In Outpatients With Multiple Substance Use Disorders.*

Au total, nos résultats suggèrent que les facteurs associés à deux phénotypes de TS spécifiques chez des patients en soins pour leur SUD sont différents de ceux des cohortes recrutées en population générale ou en service d'urgences, et que les facteurs de risque associés à la dangerosité de TS sont très différents de ceux associés à leur dangerosité. Nous avons ainsi souhaité poursuivre l'évaluation des liens entre TS et SUD dans une autre population très exposée à ces deux risques, les individus porteurs de trouble bipolaire.

Deuxième partie : études chez des patients en soins dans des centres spécialisés pour le trouble bipolaire

Pour compléter nos données sur les liens existant entre TS et SUD, nous avons choisi d'utiliser deux échantillons de patients souffrant de trouble bipolaire (TB) de l'humeur. Ce trouble mental sévère et chronique est caractérisé, entre autres, par (i) une forte association aux SUD, retrouvés chez 50 à 60% de ces individus (192,193) et (ii) une forte association aux comportements suicidaires, rapportés pour un individu atteint sur deux au cours de sa vie (194).

Ce travail a été l'occasion d'une collaboration avec le centre expert des troubles bipolaires de la fondation FondaMental situé au sein du Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, mais également avec Mme Trine V. Lagerberg, Docteur en Psychologie dans l'équipe des Professeurs Melle et Andreassen à l'hôpital Universitaire d'Oslo en Norvège

L'étape préliminaire a été de répertorier les besoins non satisfaits dans l'étude des comorbidités addictives du TB au moyen d'une revue de la littérature que nous avons publiée en 2012 dans le journal *Neuropsychiatry* (195). Parmi ces besoins, il est apparu pertinent d'explorer les modifications du risque suicidaire associé aux troubles liés à l'usage de tabac et de cannabis. En outre, le fait que 80 à 95% des participants recrutés en consultation d'addictologie aient une addiction au tabac ou au cannabis sur la vie ne permettait pas de comparer des sous-groupes au plan du risque suicidaire, contrairement aux patients souffrant de TB des échantillons que nous avons étudiés. Depuis cette revue de littérature, seuls quelques essais thérapeutiques pharmacologiques et thérapeutiques de faible ampleur ont été publiés sur le sujet TB-SUD, accompagnés de revues narratives de la littérature dans lesquelles les conclusions étaient relativement similaires aux nôtres. Concernant le tabac, la littérature a cependant produit au moins une revue systématique très riche (192) et, surtout, un essai contrôlé randomisé de grande ampleur testant la varénicline contre l'addiction au tabac dans le trouble bipolaire (196).

Il est important de noter que les liens entre ces comorbidités et les TS étaient des objectifs secondaires dans les études que nous allons maintenant décrire. Ils étaient cependant systématiquement testés, et ont servi de base à des analyses préliminaires non publiées présentées avec les deux études suivantes.

Chapitre 1 : étude des tentatives de suicide comme indicateur de sévérité associé aux troubles liés à l'usage de cannabis dans l'échantillon franco-norvégien

Introduction

Le cannabis est la substance illégale la plus fréquemment consommée dans le TB, que ce soit pour l'usage (197) ou l'abus/la dépendance (198). La comorbidité entre troubles lié à l'usage du cannabis (CUD) et TB est associée à un nombre accru d'épisodes maniaques, à des épisodes thymiques et des symptômes psychotiques plus fréquents (199), et à une rémission plus difficile en cas d'épisode mixte (200). Même si les données montrent une aggravation du cours de la maladie bipolaire en cas d'association avec un CUD, nous n'avons retrouvé qu'une étude sur le sujet qui a pris en compte les effets confondants ou médiateurs potentiels de la consommation de tabac, vecteur quasi-systématique du cannabis chez la plupart des consommateurs (201). Or, outre les risques vasculaires et carcinologiques attribuables au tabac (202), cette substance semble impliquée dans certains symptômes psychiatriques : TS en population générale (8) et dans le TB (166) ; anxiété et symptômes dépressifs en population générale [qui s'améliorent après arrêt (203)], mais aussi moins bon fonctionnement psychosocial dans le TB dès les premiers épisodes (204). Etant donné que consommation de cannabis et tabac sont entremêlées plutôt que simplement associées (205), un ajustement statistique pour rendre compte des effets du tabac pourrait s'avérer insuffisant comparé à une stratification sur le statut tabagique.

La prévalence du suicide et des TS est plus élevée dans le TB que dans tout autre trouble psychiatrique : 18% de décès par suicide et 50% de TS sur la vie (Schaffer et al., 2015). Leur prévention dans cette population est donc un enjeu majeur, mais tester les liens entre CUD et TS dans le TB implique également de contrôler l'effet d'autres facteurs comme les autres comorbidités addictives, le genre et le nombre d'épisodes thymiques sur la vie, ce qui n'est pas systématiquement effectué dans la littérature existante. Nous avons ainsi cherché à comparer les indices de sévérité associés aux CUD dans le TB, et rapportons ici les résultats concernant le risque suicidaire. Nous avons comparé les individus répondant à la comorbidité TB+tabac+CUD à ceux ayant TB+tabac dans un large échantillon binational de patients hospitalisés ou consultant pour leur trouble de l'humeur.

Méthodes

Recrutement de l'échantillon

Six-cent quarante-deux patients souffrant de trouble bipolaire et fumeurs vie entière (476 (74%) avec TB de type 1 et 166 (26%) de type 2) ont été sélectionnés à partir d'une cohorte multicentrique binationale (Figure 1): 453 participants ont été recrutés en France entre Créteil, Nancy et Bordeaux entre 1994 et 2013 et 189 dans les hôpitaux psychiatriques de la région d'Oslo entre 2003 et 2013. Les critères d'inclusion pour l'étude étaient : âge supérieur ou égal à 18 ans, maîtrise de la langue du pays d'inclusion, présence d'un TB de type 1 ou 2 d'après les critères du DSM-IV (66). En France, les participants devaient avoir des scores à la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)* et à la *Young Mania Rating Scale (YMRS)* inférieurs aux seuils de rémission (206) et descendre d'au moins trois grands-parents d'origine caucasienne, l'étude *princeps* ayant pour objectif principal des analyses génétiques (207). Un consentement écrit était signé par les participants. Les protocoles avaient été approuvés par les comités d'éthique locaux (CPP Pitié-Salpêtrière en France, Comité Régional d'Ethique en Recherche Médicale et Inspection Norvégienne des Données en Norvège).

Evaluations

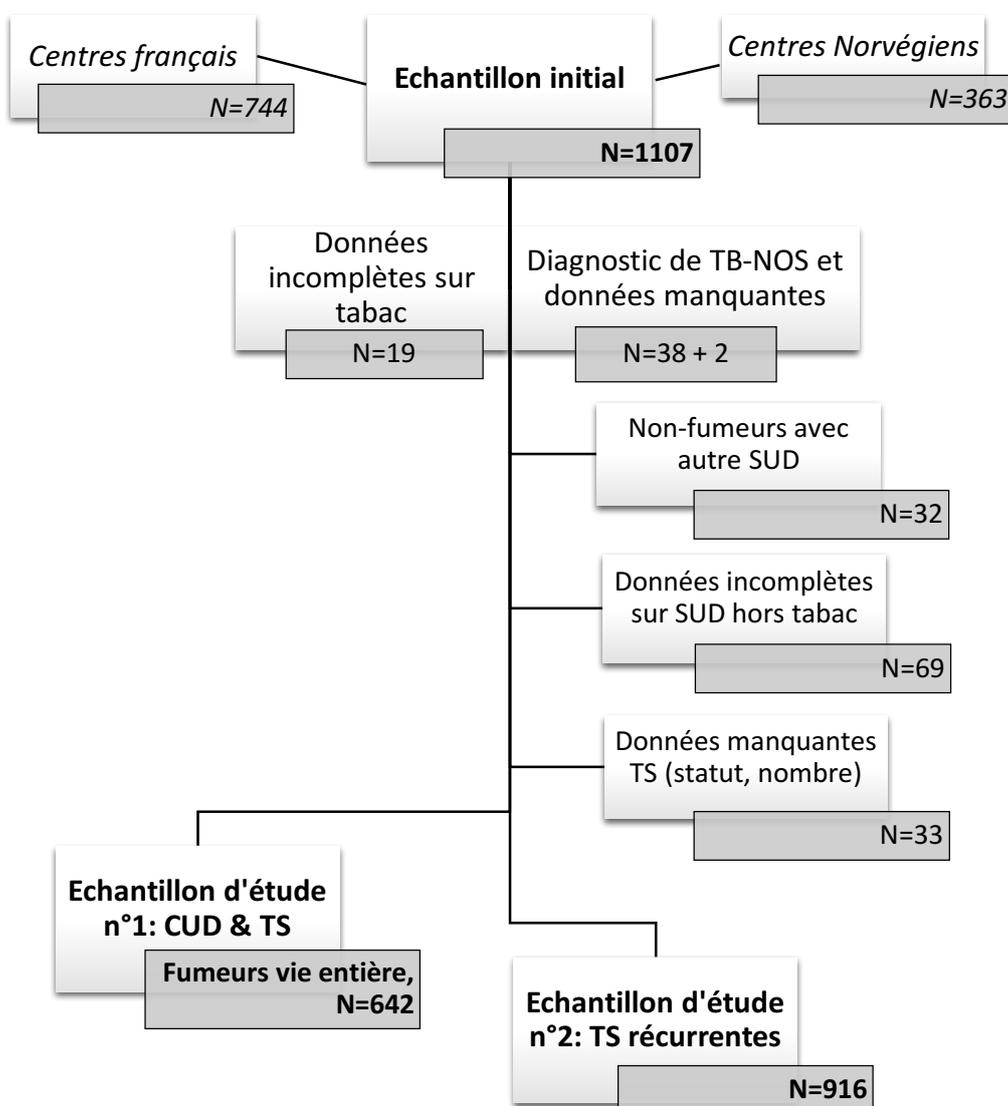
L'histoire clinique psychiatrique était évaluée en France par le DIGS, version 4.0 (148) et par le SCID-IV en Norvège (149), leur concordance ayant été vérifiée par ailleurs (208). L'âge de début du TB, le nombre d'épisodes thymiques et d'hospitalisations en psychiatrie et la présence d'un épisode psychotique et d'une TS sur la vie étaient également recherchés, avec recueil du nombre de TS sur la vie. Les variables de décompte vie-entière étaient rapportées à la durée de la maladie bipolaire, pour obtenir une densité d'épisodes thymiques/hospitalisations/TS. L'état thymique actuel était évalué par la MADRS et la YMRS en France, et par l'*Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician version (IDS-C)* (209) en Norvège. L'abus et la dépendance aux substances étaient compilés sous la forme 'SUD : présent/absent sur la vie', individuellement pour cannabis et alcool et regroupés sous l'étiquette 'autres SUD' pour les autres substances.

Analyses statistiques

Avant d'étudier plus avant cet échantillon combiné, nous avons recherché des différences entre les participants regroupés par pays d'inclusion (consultables dans le supplément en ligne de l'article original). Il n'y avait pas de différence significative concernant la prévalence d'un trouble lié à l'usage de cannabis (CUD) ou d'alcool sur la vie ni sur le *sex ratio* et le taux d'épisodes maniaques par année de TB. En revanche, les participants norvégiens étaient significativement plus jeunes, plus souvent diagnostiqués avec un TB de type 2, avec un taux plus élevé d'épisodes dépressifs par année de maladie. La prévalence des symptômes psychotiques et des TS (47% vs. 37% ; $\text{Chi}^2=4,996$; $p=0,025$) était plus élevée dans la cohorte française, tout comme la médiane des 'paquets-années'. La majeure partie de ces différences peut s'expliquer par les objectifs primaires des protocoles de recherche pour lesquels les participants avaient été inclus : génétique du TB dans la cohorte française (patients plus âgés, caucasiens, avec TB plus sévère), présentation et évolution lors des premières prises en charge dans la cohorte norvégienne (patients plus jeunes plus souvent diagnostiqués avec TB de type 2 et rapportant donc plus d'épisodes dépressifs). Enfin, pour les mêmes raisons, les participants norvégiens présentaient un niveau plus élevé de symptômes thymiques à l'inclusion : 3% étaient au-dessus des seuils de manie et 37% au-dessus des seuils de dépression. Le pays d'inclusion a donc été inclus dans toutes les analyses de régression.

Après description des variables par leur décompte/fréquence et leur médiane/écart interquartile (les variables quantitatives étant largement asymétriques), nous avons comparé la prévalence des TS et d'autres indicateurs de sévérité évolutive du TB entre les participants fumeurs avec et sans CUD au moyen de tests non paramétriques. Les différences étaient considérées significatives à $p < 0,05$. Les analyses ont été effectuées sous SPSS, version 21 (210) pour Mac OS®.

Figure 1: diagramme de sélection de l'échantillon d'étude franco-norvégien pour deux études cliniques sur les TS dans le TB



Résultats originaux

Cent treize patients (18%) répondaient aux critères de CUD sur la vie et 278 (42%) rapportaient avoir déjà fait une TS. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative quant à la présence d'une tentative de suicide sur la vie entre les patients avec TB+CUD (N=55, 49%) et les patients avec TB sans CUD (N=223, 43%) ($\text{Chi}^2=1,609$; ddl=1 ; $p=0,205$). Ces résultats sont résumés dans l'article original publié dans le *Journal of Affective Disorders* présenté ci-dessous :

ARTICLE 3 : Lagerberg, T.V., Icick, R., Andreassen, O.A., Ringen, P.A., Etain, B., Aas, M., Henry, C., Bjella, T.D., Melle, I., Bellivier, F., 2016. Cannabis Use Disorder Is Associated With Greater Illness Severity In Tobacco Smoking Patients With Bipolar Disorder. *Journal of Affective Disorders* 190, 286–293. DOI: 10.1016/j.jad.2015.10.023

Etude complémentaire sur les tentatives de suicide récurrentes

Si les comportements suicidaires dans leur ensemble sont largement étudiés dans le TB (187,188,194), il est plus difficile de trouver des publications traitant spécifiquement des facteurs de risque de TS récurrentes. La publication la plus spécifique sur ce phénotype dans le TB (53) ne retrouvait aucune différence sociodémographique ou clinique entre les participants classés selon qu'ils avaient fait leur 1^{ère} TS ou s'ils avaient des antécédents de TS au moment de l'évaluation. Elle rapportait cependant une plus grande intentionnalité suicidaire dans le groupe des primo-suicidants (N=19) que chez les récurrents (N=33). On peut évoquer l'existence de faux-négatifs étant donné la faible taille d'échantillon de cette étude, où la prévalence des troubles liés à l'usage d'alcool était, par ailleurs, de 47% dans les deux groupes. Des épisodes thymiques répétés et difficiles à traiter (211) et une polarité dépressive du premier épisode thymique (212) ont en revanche été associés aux TS récurrentes vs. uniques dans le TB.

Les TS multiples sont relativement peu étudiées dans le TB alors que ce phénotype y est répandu au point de toucher, par exemple, 41% des 70 primo-suicidants repérés dans une cohorte prospective de 413 jeunes adultes diagnostiqués pour un TB et sans antécédent de TS (213).

Nous avons donc choisi d'étudier ce phénotype dans l'échantillon franco-norvégien de patients en soins pour un TB selon une méthode catégorielle (voir partie 1, chapitre 3). Notre objectif était de tester les associations entre TS récurrentes et SUD, en incluant l'étude spécifique du tabac. Notre hypothèse était que le risque de TS récurrente augmenterait avec le nombre de comorbidités addictives des participants, y compris pour le tabac.

1. Méthodes

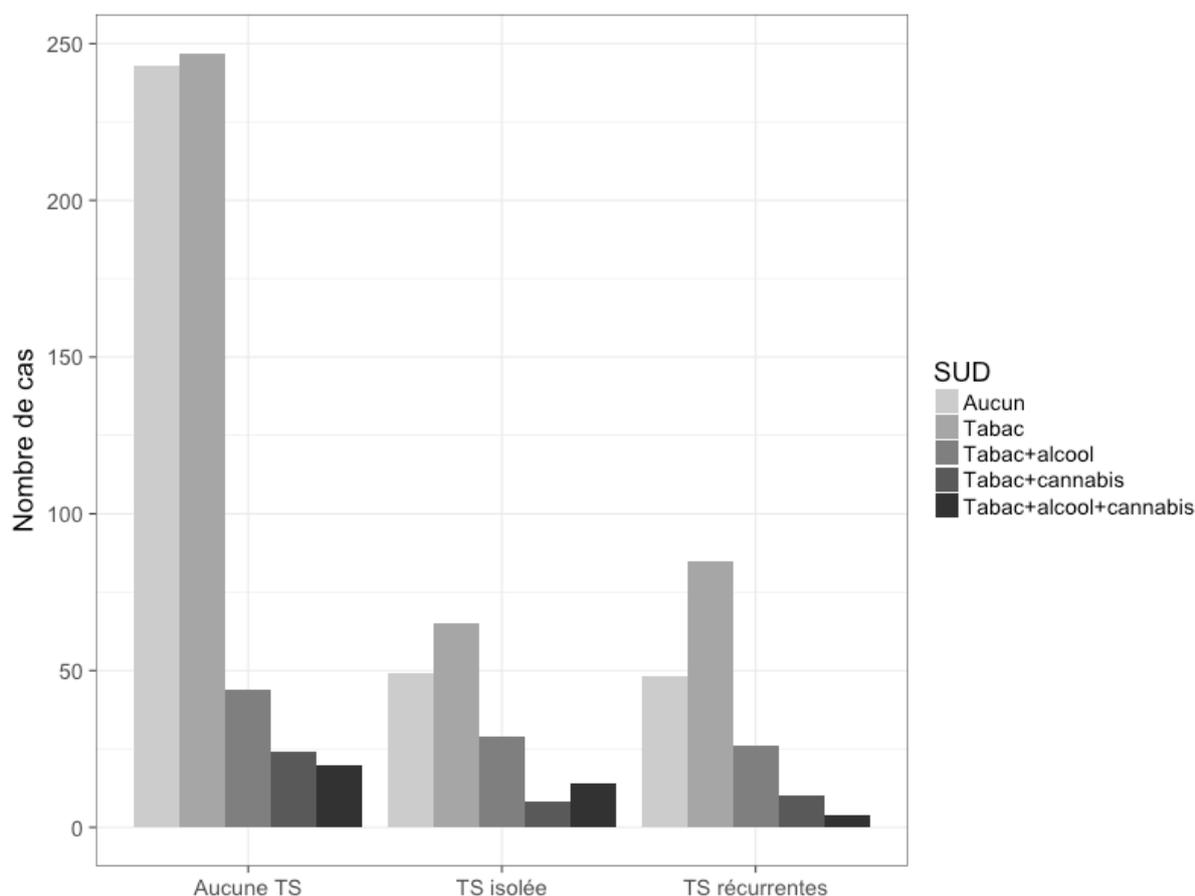
Nous nous sommes basés sur l'échantillon complet de 1067 participants diagnostiqués pour un TB de type 1 ou 2 et inclus selon les mêmes critères que ceux décrits dans l'article original. Après exclusion des cas présentant des données manquantes dans nos variables d'intérêt principales TS et SUD, ou non-fumeurs mais avec un diagnostic de trouble lié à l'usage de cannabis ou d'alcool sur la vie, l'échantillon d'étude était de 916 participants (Figure 1). Le statut de suicidant sur la vie était codé 0 pour l'absence de TS, 1 pour une TS unique et 2 pour au moins deux TS, ce qui définissait la récurrence (38). Les comorbidités addictives étaient classées en cinq groupes: (i) aucune, (ii) fumeur vie entière sans autre SUD, (iii) fumeur vie entière + trouble lié à l'usage d'alcool, (iv) fumeur vie entière + trouble lié à l'usage de cannabis, et (v) fumeur vie entière + trouble lié à l'usage d'alcool + trouble lié à l'usage de cannabis. La durée d'exposition à la maladie bipolaire était rapportée à l'âge, par lequel était divisée la durée du TB, donnant un pourcentage. Nous avons également retenu la variable 'paquets-années' pour estimer l'exposition au tabac sur la vie (214). Elle correspond au nombre d'années où un sujet a ou aurait fumé 20 cigarettes par jour (cinq cigarettes par jour pendant 8 ans correspondent, par exemple, à 2 paquets-années).

Afin de tester si les associations entre TS récurrentes et SUD éventuellement retrouvées seraient modérées par la présence de stress environnementaux précoces, nous avons également utilisé les données du CTQ (89) disponibles chez un peu moins de 450 des 916 participants de l'échantillon d'étude, en nous focalisant sur les abus physique, sexuel et émotionnel plutôt que les négligences étant donné leur association préférentielle avec TB, SUD et TS (80). Ces abus ont, en outre, été associés aux TS récurrentes dans la population générale (178). Nous avons retenu les seuils déjà décrits dans la littérature (215,216) pour constituer des variables binaires trauma modéré/sévère comparé à trauma absent/léger, à savoir : ≥ 8 pour les abus sexuel et physique et ≥ 10 pour l'abus émotionnel. Nous présentons également dans la discussion la comparaison des caractéristiques des participants ayant rempli le CTQ à ceux ayant ces données manquantes.

Nous avons recherché des différences cliniques et sociodémographiques entre ces trois groupes par des tests non-paramétriques (Chi^2 pour les variables catégorielles et Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives), après les avoir décrites par leur nombre/fréquence ou leur médiane/écart interquartile. Le seuil de significativité était fixé à $p=0,05$, sans comparaison *post hoc* par paires. Les variables montrant une différence significative dans leur distribution selon la catégorie de récurrence suicidaire étaient incluses dans une régression multinomiale aux côtés du groupe de SUD. La catégorie de récurrence suicidaire était la variable dépendante avec l'absence de TS comme référence. Les variables perdant leur association avec les TS récurrentes selon leur ratio maximum de vraisemblance étaient retirées pas-à-pas. Une fois le meilleur modèle obtenu, nous avons ajouté les variables d'abus dans l'enfance si elles étaient associées à la récurrence dans l'analyse bivariée. Pour éviter la multicolinéarité (217), nous avons construit un modèle par type d'abus considéré. Les analyses ont été effectuées au moyen du programme R version 3.3.2 (218) via R studio version 1.0.136 sur Mac OS® X.9.5.

2. Résultats

Figure 2: nombre de participants selon leur statut de suicidant et leurs comorbidités addictives



L'échantillon d'étude comprenait 623 français et 293 norvégiens. Les participants étaient à 59% des femmes, et 675 (74%) étaient diagnostiqués pour un TB de type 1. Parmi les 338 (35%) participants rapportant au moins une TS, 173 (51%) en avaient fait au moins deux. Les SUD étaient répartis comme suit : 340 (37%) participants ne répondaient aux critères d'aucun SUD, 397 (43%) étaient fumeurs vie entière, et 179 (20%) étaient fumeurs vie entière avec un autre SUD comorbide.

Les variables retenues pour l'analyse de régression étaient : pays d'inclusion dans l'étude, genre, présence d'un antécédent familial de trouble de l'humeur, statut marital, polarité de début du TB, pourcentage de vie passé avec le TB, densité d'épisodes maniaques, densité d'hospitalisations, toute comorbidité addictive y compris le tabac, puis la présence d'un abus sexuel. En effet, les abus émotionnel et physique n'étaient pas associés au statut de suicidant d'après notre analyse bivariée. La Figure 2 montre la répartition des comorbidités addictives en fonction du statut suicidaire.

L'analyse de régression multinomiale (Tableau 8) réalisée sur 780 observations complètes retrouvait que le tabac était associé à un risque augmenté d'appartenir au groupe de suicidants récurrents, seul (OR=1,92 ; IC 95%=1,24-3) ou comorbide avec un trouble lié à l'usage d'alcool (OR=3,84; IC 95%=1,98-7,46) ou de cannabis (CUD) (OR=2,78; IC 95%=1,09-7,06). L'association n'était, en revanche, pas significative dans le groupe présentant l'ensemble des comorbidités addictives (OR=1,11 ; IC 95%=0,34-3,58).

Tableau 8: régression multinomiale avec la présence/récurrence des TS en variable dépendante [OR (IC 95%)]

	<i>TS unique</i>	<i>TS récurrente</i>
Ordonnée à l'origine	0,14 (0,079-0,236)*	0,09 (0,048-0,152)*
Genre (féminin vs. masculin)	1,49 (0,99-2,23)	2,08 (1,38-3,14)*
Pays d'inclusion (France vs. Norvège)	1,44 (0,94-2,2)	1,97 (1,27-3,05)*
Polarité du 1er épisode du TB ((hypo)maniaque ou mixte vs. dépressive)	0,65 (0,43-0,97)	0,52 (0,342-0,77)
Au moins un épisode mixte	1,22 (0,74-1,99)	1,8 (1,14-2,81)*
SUD (comparé à l'absence de SUD)	Tabac seul	1,34 (0,86-2,08)
	Tabac + alcool	4,14 (2,23-7,69)*
	Tabac + cannabis	1,8 (0,671-4,84)
	Tabac + alcool + cannabis	3,51 (1,56-7,9)*
	*p<0,05	

Après ajustement complémentaire sur les abus sexuels (Tableau 9), seule la comorbidité tabac+trouble lié à l'usage de cannabis restait indépendamment associée au statut de suicidant récurrent (OR=2,47 ; IC 95%=1,35-4,53), ainsi que : sexe féminin, polarité dépressive de début du TB, présence d'un épisode mixte sur la vie et pays d'inclusion. Enfin, la présence d'un abus sexuel modéré à sévère dans l'enfance restait associé spécifiquement à la présence d'une unique TS sur la vie (OR=2,31; IC 95%=1,13-4,7).

Tableau 9 : régression multinomiale avec la présence/récurrence des TS en variable dépendante [OR (IC 95%)] ajusté sur un abus sexuel dans l'enfance

	<i>TS unique</i>	<i>TS récurrente</i>
Ordonnée à l'origine	0,137 (0,062-0,299)*	0,073 (0,031-0,172)*
Genre (féminin vs. masculin)	1,603 (0,879-2,924)	2,47 (1,35-4,53)*
Pays d'inclusion (France vs. Norvège)	0,962 (0,515-1,798)	2,57 (1,29-5,13)*
Polarité du 1er épisode du TB ((hypo)maniaque ou mixte vs. dépressive)	0,573 (0,311-1,06)	0,347 (0,187-0,645)
Au moins un épisode mixte	1,13 (0,542-2,34)	2,49 (1,32-4,7)*
Abus sexuel modéré à sévère dans l'enfance	2,31 (1,13-4,7)*	1,79 (0,875-3,64)
SUD (comparé à l'absence de SUD)		
Tabac seul	1,54 (0,785-3,03)	1,09 (0,577-2,04)
Tabac + alcool	3,96 (1,51-10,4)*	2,49 (0,95-6,52)
Tabac + cannabis	1,56 (0,383-6,65)	4,05 (1,34-12,3)*
Tabac + alcool + cannabis	3,81 (1,12-12,9)*	0,666 (0,127-3,49)

*p<0,05

Discussion

Nous avons trouvé des résultats différents concernant les associations entre CUD et TS non spécifiées, d'une part, et TS récurrentes d'autre part.

Il n'y avait pas d'association entre CUD et TS sur la vie chez des patients souffrant de TB et consommateurs chroniques de tabac dans notre échantillon, en accord avec les données existantes (11,82,219). Dans ce sous-échantillon, la prévalence des TS était élevée (42%), probablement parce que nous avons considéré les fumeurs de tabac uniquement.

Cela indique que cette stratification a permis d'écarter ce facteur qui expliquerait les liens TS-CUD rapporté dans certaines études précédentes (220) et infirmé par d'autres (11), et ce bien que la prévalence des troubles liés à l'usage d'alcool et de substances hors tabac-alcool-cannabis était significativement plus élevée dans le groupe TB+CUD, et que ces troubles étaient eux-mêmes associés aux TS dans cette cohorte (analyse non développée). Dans cette étude, la densité des épisodes dépressifs et (hypo)maniaques était également significativement et indépendamment plus élevée en cas de CUD.

Nos analyses préliminaires suggéraient, en revanche, une association significative entre addiction au tabac et TS récurrentes dans le TB, ce qui n'avait jamais été montré à notre connaissance. Cette association était indépendante des autres comorbidités addictives, qui montraient également certaines associations avec la récurrence suicidaire, et du cours évolutif du TB, notamment le taux d'exposition au TB sur la vie et la densité des épisodes thymiques. En revanche, la présence d'un abus sexuel dans l'enfance semblaient médier ou confondre cette relation d'après notre modèle statistique final.

Comme nous l'avons discuté pour nos études précédentes, cette association répliquée entre tabac et comportements suicidaires n'est probablement pas directe. Le niveau d'exposition au tabac (56), l'impulsivité (53) voire l'hyperréactivité émotionnelle (188,221) pourraient jouer un rôle important dans ces liens. Nous n'avons pas pu prendre en compte toutes ces dimensions en plus des traumatismes dans l'enfance car les données n'étaient disponibles que pour un sous-échantillon encore un peu plus restreint que pour le CTQ (N=441 pour l'échelle de mesure de l'impulsivité et N=347 pour l'échelle de mesure de la labilité émotionnelle). L'association spécifique TB+tabac+CUD avec les TS récurrentes pourrait, au total, provenir (i) d'une plus forte exposition au tabac chez les participants avec CUD (222), mais notre analyse exploratoire des liens entre paquets-année et TS récurrentes après exclusion des non-fumeurs ne va pas dans ce sens ; (ii) des liens entre CUD et récurrence d'idées suicidaires (223), qui a été associée à la récurrence des tentatives (51) et (iii) du fait que les épisodes mixtes soient associés à la fois aux CUD et aux TS récurrentes dans notre échantillon et dans la littérature (200,211), même si notre analyse de régression est supposée avoir bien identifié des liens indépendants. Notons que notre variable 'épisode mixte' correspondait à l'identification d'au moins un épisode sur la vie alors que les CUD ont plutôt été associés à la persistance (200) et à la récurrence (211) de ce type d'épisodes.

Nos résultats doivent être nuancés par des limites méthodologiques. Tout d'abord, un effet-centre persistait dans la prévalence des TS (récurrentes ou non) et sur la proportion de suicidants récurrents dans l'analyse de régression. Ensuite, les comorbidités anxieuses n'étaient pas prises en compte car non disponibles dans l'échantillon norvégien, alors qu'elles ont été associées avec les comorbidités TB-SUD et avec les TS dans le TB (224). Enfin, l'absence de lien entre la comorbidité tabac+CUD+troubles liés à l'usage d'alcool pourrait être un faux-négatif expliqué par la très faible taille de ce groupe (N=4) ; se traduisant par une fragilité statistique dans l'analyse multivariée étant donné le très large intervalle de confiance de l'OR (borne supérieure/borne inférieure≈30).

Nous avons, en revanche, pu estimer l'impact de potentiels biais de sélection concernant les individus évalués par le CTQ et de mesure concernant le mélange de fumeurs actuels et passés dans la cohorte française seulement. Il n'y avait ainsi pas de différence significative entre les participants ayant rempli le CTQ et ceux ne l'ayant pas rempli ($p>0,25$ pour âge, genre, pays d'inclusion, prévalence des comorbidités addictives et des TS uniques et récurrentes), et l'analyse de régression multinomiale réalisée chez les fumeurs actuels exclusifs (N=301) montrait les mêmes résultats que dans l'échantillon total, en dehors d'une nouvelle association significative entre l'inclusion en France et la présence d'une TS unique sur la vie. Nous avons profité de cette dernière analyse pour rechercher une association entre paquets-année et récurrence suicidaire, qui ne ressortait pas dans notre échantillon.

Nous pensons que ces résultats sont globalement solides et ont une portée clinique significative. Ainsi, nous les avons résumés dans un article en préparation.

En préparation : *Icick, R., Melle, I., Etain, B., Ringen, P.A., Andreassen, O.A., Aas, M., Henry, C., Bjella, T.D., Bellivier, F., Lagerberg, T.V., 2017. The Role Of Tobacco Smoking And Other Substance Use Disorders In Recurrent Suicide Attempts Of Patients With Bipolar Disorder.*

Chapitre 2 : étude des tentatives de suicide dans le cours évolutif du trouble bipolaire associé au tabagisme dans les Centres Experts du réseau FondaMental

La consommation chronique de tabac est un facteur à prendre en compte dans l'étude des addictions, quelle que soit la population d'origine, surtout si l'on s'intéresse au risque suicidaire. Nous ne pouvions pas le faire correctement dans l'échantillon franco-norvégien car les questionnaires de dépendance à la nicotine (169) tels le *Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)* ou le *Heaviness of Smoking Index (HSI)*, qui en découle, n'y étaient pas renseignés. Nous n'y avons pas non plus d'information concernant les ex-fumeurs pour les participants inclus en Norvège. Or, nous pensons que des analyses simultanées intéressant fumeurs/ex-fumeurs/non-fumeurs sur la vie pourraient indiquer un effet-dose qui permettrait d'argumenter un minimum des notions de causalité et d'identifier des trajectoires et des sous-groupes pertinents pour la clinique. Sur la base du nombre de cigarettes fumées par jour, cet effet-dose vient ainsi d'être montré sur les décès par suicide (225) dans une large cohorte de population générale suivie pendant 35 ans. Il se trouve que ce groupe est largement sous-étudié dans le TB où l'on fait généralement référence au statut en cours des participants : les ex-fumeurs sont mélangés aux non-fumeurs ou aux fumeurs actuels selon que la variable d'intérêt principale se réfère à la consommation actuelle (166,226,227) ou vie entière (228), respectivement.

Pour prendre en compte cette variabilité d'exposition au tabac dans le risque de TS du TB, nous avons exploité les données nationales du réseau des centres experts du trouble bipolaire de la fondation FondaMental (FACE-BD), dont l'usage de tabac était suffisamment détaillé. Les résultats sont présentés dans deux études ayant conduit à la publication d'un article original et une communication en congrès international.

Introduction

Les individus souffrant de trouble bipolaire sont fumeurs actuels de tabac à 45-70% (229,230), comparés à 28% dans la population générale française (231). Ils ont également un risque accru d'avoir développé cette consommation plus précocement, plus intensivement et avec plus souvent des critères de dépendance que les sujets non porteurs du trouble (232). Bien que ces individus semblent avoir plus de difficultés à arrêter de fumer que ceux n'ayant pas de TB, ils se voient moins souvent conseillés de le faire que dans d'autres troubles psychiatriques plus courants et moins sévères (233). Pourtant, la présence d'un tabagisme chronique est associée à un ratio de mortalité standardisé de 1,5 comparé aux individus souffrant de TB mais non-fumeurs (234), probablement largement dû à des pathologies cardiovasculaires, déjà bien plus fréquentes dans le TB qu'en population non atteinte (235).

Il semble également que la consommation de tabac soit associée à une plus grande sévérité psychiatrique dans le TB (236,237). Cela comprend une comorbidité accrue avec d'autres SUD (238), et surtout une prévalence plus élevée des TS sur la vie (226,239,240). Il existe plusieurs limites méthodologiques expliquant cependant une certaine disparité ou un manque de représentativité des données disponibles, notamment la méconnaissance du groupe des ex-fumeurs (voir plus haut) et la considération insuffisante du genre et du type de TB dans l'expression de l'addiction au tabac (241) et des comportements suicidaires (242).

Notre étude s'est donc intéressée à des aspects majeurs de l'expression du TB chez des participants inclus au sein du réseau FACE-BD, en fonction de leur statut de fumeur actuel, passé, ou non-fumeur sur la vie, en faisant l'hypothèse qu'il y aurait un gradient de sévérité décroissant entre ces trois groupes. Nous présentons ici les méthodes et résultats concernant le risque de TS.

Méthodes

Participants

Le Comité de Protection des Personnes-Ile de France IX a approuvé initialement la collecte de données issues des centres experts en 2010. Pour notre étude, nous avons inclus les participants majeurs, consultant pour leur TB et qui répondaient aux critères de TB de type 1 ou 2 selon les critères du DSM-IV (66), avec des informations complètes sur l'histoire de leur consommation de tabac, et non opposés à l'exploitation à visée de recherche des données les concernant. Comme pour l'étude précédente, nous avons voulu limiter les incertitudes diagnostiques en (i) excluant les patients ayant reçu un diagnostic de TB-NOS et (ii) ajouté un critère de présence d'au moins un épisode maniaque ou hypomaniaque dénombrable sur la vie à la conclusion de l'évaluation initiale du centre expert. Les autres critères d'exclusion étaient la présence d'un épisode dépressif ou maniaque sévère en cours (ou toute autre condition instable nécessitant des soins immédiats), et l'incapacité de suivre les évaluations en raison d'une maîtrise insuffisante du français ou de troubles cognitifs sévères.

Evaluations

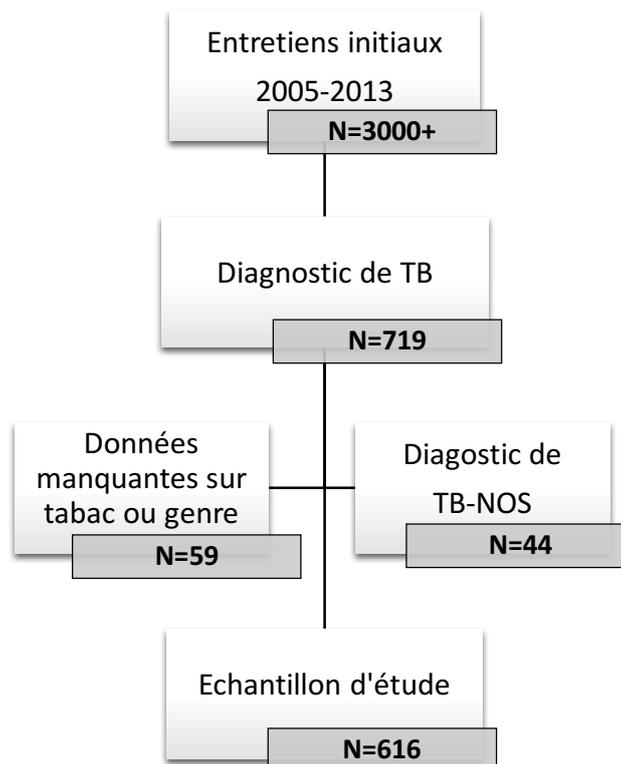
Des psychiatres et psychologues entraînés étaient chargés des évaluations. Dans la procédure FACE, un premier entretien semi-structuré permet d'évaluer la pertinence de procéder aux évaluations complètes, qui confirmeront le diagnostic de TB et recueilleront les données complètes sur la santé psychiatrique et non-psychiatrique actuelle et passée des participants. Ces données sont anonymisées et enregistrées dans une base de données nationale. Après évaluation de notre demande par le comité scientifique de la fondation, nous avons eu accès aux données suivantes :

- 1) Caractéristiques sociodémographiques ;
- 2) Statut tabagique : être fumeur était défini comme le fait d'avoir consommé au moins cinq cigarettes par jour pendant au moins trois mois. Cette définition repose sur le fait que la quasi-totalité des fumeurs quotidiens à un temps donné présentent un diagnostic de dépendance à la nicotine (71);

- 3) Diagnostic de TB et des comorbidités psychiatriques selon les critères du DSM-IV, obtenues par le SCID (149), avec âges de début des troubles et caractérisation des épisodes thymiques sur la vie (nombre, polarité, caractéristiques), ainsi que de la présence de TS ;
- 4) Symptômes thymiques actuels mesurés par la MADRS (243) et la YMRS (244);
- 5) Traitement médicamenteux en cours ;
- 6) Données de fonctionnement et de santé psychiatrique et non-psychiatrique, mesurées par le *Functioning Assessment Short Test (FAST)* (245), recueil des comorbidités non-psychiatriques sur la vie, et mesure de la taille, du poids, et du périmètre abdominal.

La procédure complète a été décrite par ailleurs (Henry et al., 2011) et est présentée en Annexe 2. Le diagramme de sélection des participants à notre étude est représenté Figure 3.

Figure 3: sélection des participants à notre étude tabac-TB-TS dans la cohorte des centres experts FondaMental



Analyses statistiques

Les variables sont décrites selon moyennes/écarts-types, médianes/écarts interquartiles ou décompte/fréquences. Le seuil de significativité retenu était $p < 0,05$ pour les comparaisons entre les groupes de fumeurs, effectuées par des tests non-paramétriques (χ^2 et Kruskal-Wallis) sur l'échantillon global, puis stratifiées sur le genre et le type de TB. Les variables significativement différentes en fonction du statut tabagique ont été incluses dans un modèle de régression multinomiale, où ce statut était la variable dépendante à trois groupes avec les non-fumeurs comme valeur de référence. L'ensemble des analyses ont été réalisées sous SPSS v. 20 pour Mac OS® (151).

Résultats originaux

Parmi les 719 patients diagnostiqués pour un TB et inclus dans la base de données entre janvier 2005 (début du réseau) et juillet 2013 (date de notre demande d'extraction des données), 44 avaient reçu un diagnostic de TB non spécifié et 59 avaient des données manquantes sur leur statut tabagique. Ils ont été exclus, aboutissant à un échantillon d'étude de 616 participants (Figure 3) dont la moyenne d'âge était de 42,2 +/- 13 ans et comprenant 57% de femmes. Les non-fumeurs étaient 238 (39%), les ex-fumeurs 78 (13%), et les fumeurs actuels 300 (48%). Ces derniers étaient significativement plus souvent des hommes diagnostiqués avec un TB de type 1.

Les 223 (36%) participants qui rapportaient avoir déjà fait une TS étaient répartis comme suit : 35% (N=82) des non-fumeurs, 27% (N=21) des ex-fumeurs et 40% (N=120) des fumeurs actuels. Ces différences de fréquence n'étaient significatives ni pour l'ensemble des participants [$\chi^2=5,09$ (ddl=2) ; $p=0,078$], ni en fonction du genre ou du type de TB.

Résultats complémentaires sur le niveau d'exposition au tabac et aux traumatismes dans l'enfance

Au-delà d'une méthodologie classique de comparaison entre les groupes de participants avec/sans TS sur la vie pour des indicateurs cliniques et sociodémographiques associés au TB, centrés sur le statut tabagique, nous avons souhaité profiter du grand nombre de données dimensionnelles collectées dans les centres experts [voir Annexe 2 et (246)] pour étudier les liens tabac-TS plus avant dans cette cohorte. Pour cela, nous nous sommes intéressés aux traumatismes dans l'enfance mesurés par le CTQ (80), qui ont été associés à la fois à l'occurrence du TB (abus émotionnel), mais aussi à ses complications et comorbidités suicidaires et addictives (abus sexuels et physiques) (247). Nous avons utilisé les seuils indiquant un trauma modéré à sévère : ≥ 8 pour les abus sexuel et physique et ≥ 10 pour l'abus émotionnel (215,216), codés alors absent ou présent pour nos analyses. En outre, nous avons utilisé le score au FTND (169) pour quantifier le niveau de dépendance à la nicotine, et nos analyses bivariées ont été stratifiées sur le genre. Le seuil retenu pour la dépendance à la nicotine était un score FTND supérieur ou égal à 7 (248).

Les variables associées à la survenue d'une TS sur la vie étaient ensuite incorporées dans un modèle de régression logistique binaire avec la présence/absence de TS comme variable dépendante, selon un modèle à élimination pas-à-pas basé sur l'absence de significativité des ratios de vraisemblance. Ce seuil était fixé à 5%, pour l'ensemble des analyses.

Le Tableau 10 présente les associations entre TS et statut tabagique sur la vie, d'une part, et TS et niveau de dépendance à la nicotine mesuré par le FTND d'autre part. Il y avait 43 participants fumeurs actuels avec donnée manquante sur le FTND, réduisant l'échantillon pour cette étude à N=573.

Tableau 10 : associations entre statut tabagique, dépendance à la nicotine et TS dans la cohorte FACE-BD

	TS sur la vie		Valeur de p (Chi ²)
	Non (N=370, 65%)	Oui (N=203, 35%)	
<i>Statut tabagique</i>			
Jamais fumé	156 (42%)	82 (40%)	$p=0,14$
Ex-fumeur	57 (15%)	21 (10%)	
Fumeur actuel	180 (42%)	120 (49%)	
<i>Score au test de Fagerström</i>			
Non-fumeur actuel	213 (58%)	103 (51%)	$p=0,047^*$
FTND<7	119 (32%)	65 (32%)	
FTND≥7	38 (10%)	35 (17%)	

**Significatif chez les hommes uniquement*

Contrairement au statut tabagique, le niveau de dépendance à la nicotine était associé à une proportion significativement différente de TS sur la vie. Cette différence semblait se situer entre les non-fumeurs et ceux dont la dépendance était élevée au FTND. Après stratification sur le genre, il n'y avait pas de différence significative pour le statut tabagique ($p=0,855$ pour les hommes et $0,07$ pour les femmes), mais un score $FTND \geq 7$ était associé aux TS uniquement chez les hommes ($p=0,028$ contre $0,11$ chez les femmes).

Nous avons ensuite étudié les liens entre traumatismes dans l'enfance et TS, d'une part, et entre traumatismes et SUD, d'autre part. Abus sexuel ($p < 0,001$) et émotionnel ($p = 0,002$) étaient significativement associés à la présence d'une TS sur la vie. Cette association était retrouvée dans les deux genres pour l'abus sexuel, mais seulement chez les femmes pour l'abus émotionnel. Les associations CTQ-SUD sont présentées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : associations entre traumatismes dans l'enfance et SUD dans la cohorte FACE-BD

	Statut tabagique			Valeur de p (Chi ²)	SUD hors tabac		
	Jamais N=238	Passé N=78	Actuel N=257		Non N=412 (72%)	Oui N=161 (28%)	Valeur de p (Chi ²)
Abus sexuel	49 (22%)	29 (39%)	70 (29%)	0.014*	77 (22%)	71 (37%)	<0.001*
Abus physique	31 (14%)	21 (28%)	46 (19%)	0.022*	57 (16%)	41 (21%)	0.165
Abus émotionnel	106 (47%)	43 (57%)	140 (57%)	0.091	169 (48%)	120 (62%)	0.002*
Négligence physique	56 (25%)	27 (36%)	65 (26%)	0.182	93 (26%)	55 (28%)	0.639
Négligence émotionnelle	142 (63%)	55 (73%)	172 (70%)	0.131	231 (65%)	138 (71%)	0.174

* Différence significative chez les femmes uniquement

Les autres variables significativement associées à la fois à un score FTND \geq 7 et à une TS sur la vie étaient une plus longue durée du TB et une prévalence plus élevée des comorbidités addictives hors tabac et des comorbidités anxieuses. La durée moyenne du TB était significativement plus élevée en cas de TS sur la vie, mais plus faible en cas de score FTND \geq 7. Sur ces bases, nous avons incorporé genre, durée du TB, statut de dépendance à la nicotine en trois groupes (non-fumeur actuel, score FTND < ou \geq 7), présence d'un SUD autre que lié au tabac, présence d'un trouble anxieux vie entière dans la régression logistique. Toutes ces variables restaient indépendamment associées à la présence d'une TS sur la vie. L'ajout de l'abus sexuel mesuré par le CTQ rendait les associations avec durée du TB et dépendance à la nicotine non significatives, la variable abus sexuel restant associée à la présence d'une TS (OR=1,72 ; IC 95%=1,13-2,62 ; $p=0,011$). Le terme d'interaction entre un score FTND \geq 7 et l'abus sexuel était significativement associé à la survenue d'une TS (OR=4 ; IC 95%=1-14,9 ; $p=0.038$), mais la marge d'erreur indiquée par la borne inférieure l'IC 95% était très faible. Ces résultats ont été présentés en mars 2017 à l'occasion d'un symposium dédié au congrès international du double diagnostic (249).

Discussion

Dans notre étude originale sur 616 participants de la cohorte nationale du réseau FACE-BD, le statut fumeur actuel/ex-fumeur/non-fumeur sur la vie n'était pas associé à une histoire de TS d'après l'analyse bivariée réalisée sur l'ensemble de l'échantillon, puis stratifiée sur le genre et le type de TB. L'ensemble des résultats est résumé dans l'article suivant, publié dans le *Journal of Affective Disorders*.

ARTICLE 4 : *Icick, R., Gard, S., Barde, M., Carminati, M., Desage, A., Guillaume, S., Scott, J., Bellivier, F., FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators, 2017. Physical and mental health burden in cases of bipolar disorder classified as current, former, or non-tobacco smokers. Journal of Affective Disorders 208, 406–413. DOI : 10.1016/j.jad.2016.09.022.*

Chapitre 3 : portée et limites de nos études dans le trouble bipolaire

Ces deux études portant sur de larges échantillons de patients diagnostiqués et suivis pour un TB n'ont pas retrouvé de lien direct entre TS et CUD, d'une part, et TS et statut tabagique, d'autre part. Leur objectif principal n'était pas l'identification des facteurs de risque de TS, et elles n'ont pas bénéficié initialement des raffinements méthodologiques que nous avons appliqués dans notre échantillon de patients en soins pour leur addiction en ce qui concerne la caractérisation des TS. De telles données concernant les TS sévères, dangereuses, ou fatales, sont mieux étayées dans le TB (182,250) que dans les SUD, et nos quatre études ont surtout été l'occasion d'expérimenter plusieurs autres avancées méthodologiques utilisables dans d'autres échantillons. Ces méthodes visent à explorer au mieux la variabilité du cours évolutif des troubles psychiatriques chroniques et comorbides, notamment au plan des TS :

- Stratification sur le genre, sur le type de pathologie (ex : type de TB) plutôt qu'analyse globale ajustée secondairement ;
- Prise en compte systématique de l'addiction au tabac dans l'étude des SUD et des comorbidités addictives du TB ;
- Utilisation de variables de densité d'événements dénombrables (TS, épisodes thymiques, hospitalisations) plutôt que leur simple décompte, qui est très associé à la durée d'exposition au trouble, elle-même censurée à droite par l'âge des participants au moment des évaluations en cas d'étude transversale (voir Troisième partie, Chapitre 2);
- Considération du statut d'ex-fumeur comme groupe d'intérêt dans l'étude des facteurs associés à la consommation de tabac.

Il est possible que l'absence de caractérisation des types de TS dans ces échantillons d'individus souffrant de TB ait expliqué en partie l'absence d'association avec tabagisme et CUD que nous décrivons dans nos articles originaux, dans une pathologie où le risque suicidaire est déjà particulièrement élevé. En effet, jusqu'à la moitié des individus souffrant de TB font une TS et 1/8 décèdent par suicide, souvent après des gestes répétés (251). Ainsi, à partir d'analyses exploratoires centrées sur les TS récurrentes, d'une part, et incluant des scores de dépendance au tabac et de traumatismes dans l'enfance, d'autre part, nous avons pu mettre en évidence certains liens entre SUD et TS dans échantillons de patients porteurs de TB. Ces résultats préliminaires sont venus étayer les liens entre addiction au tabac et TS dans le TB. L'association entre addiction au tabac sans autre comorbidité addictive et TS récurrentes mise en évidence dans l'échantillon franco-norvégien a semblé inédite dans la littérature sur le TB. Elle a été montrée dans des échantillons recrutés aux urgences avec soit le statut de fumeur actuel (34), soit un score élevé de dépendance à la nicotine (56). Nous rapportons également un lien, dans la cohorte FACE-BD, entre un score de dépendance plus élevé au tabac et la présence d'au moins une TS sur la vie, modéré par la présence d'un abus sexuel modéré à sévère dans l'enfance, elle-même indépendamment associée à la survenue d'une TS. Les liens entre abus sexuel et comportements suicidaires sont désormais largement évalués dans la littérature psychiatrique, mais un éventuel effet-dose de l'exposition au tabac sur le risque suicidaire l'est beaucoup moins, et nous semble plausible.

Une intensité élevée de la consommation évaluée sur la vie par les ‘paquets-année’ (214) ou sur la période actuelle par le FTND ou le HSI avait déjà été associée aux TS (8,225), et suggérée précédemment dans une étude sur 485 participants de la cohorte FACE-BD (166). Nous avons également confirmé l’absence d’association simple entre TS et CUD dans le TB, après contrôle strict du statut de fumeur par stratification. Cependant, l’association tabac+cannabis restait associée aux TS récurrentes après ajustements multiples, y compris sur les abus sexuels dans l’enfance, mais pas pour les participants qui portaient, en plus, une comorbidité avec un trouble lié à l’usage d’alcool.

A partir des résultats obtenus dans ces trois larges échantillons de patients recrutés initialement à partir de leur addiction ou de leur TB, nous proposons un modèle préliminaire des facteurs de risque de TS dans les addictions complexes, présenté ci-après.

Troisième partie : discussion générale

Nos études transversales permettent de discuter l'articulation entre les différents facteurs de risque et les différents types de TS dans des populations spécifiques particulièrement exposées. Nous tenterons tout d'abord une modélisation générale de cette architecture de risque, en nous focalisant sur l'existence d'un dimorphisme sexuel suggéré par nos résultats. Puis nous discuterons des mécanismes potentiels sous-tendant nos résultats les plus originaux, à savoir les associations entre tabac et TS d'une part, et entre benzodiazépines et TS d'autre part.

Chapitre 1 : modélisation des facteurs de risque de tentative de suicide dans les addictions complexes

Modèle général

A partir de la théorie 'stress/diathèse', qui tente d'expliquer la survenue des comportements suicidaires (252,253), nous avons classé les facteurs de risque de TS identifiés dans nos études de cohorte. Pour mémoire, le modèle 'stress/diathèse' stipule que des facteurs constitutionnels (vulnérabilité individuelle, la diathèse) et environnementaux distaux (=précoces) et proximaux (=récents) interagissent pour donner lieu aux comportements suicidaires. Dans ce contexte, on évoque souvent l'effet additif d'une vulnérabilité héritable et d'événements précoces, survenant dans l'enfance, tels les traumatismes ou la séparation d'avec une ou plusieurs figures parentales (254).

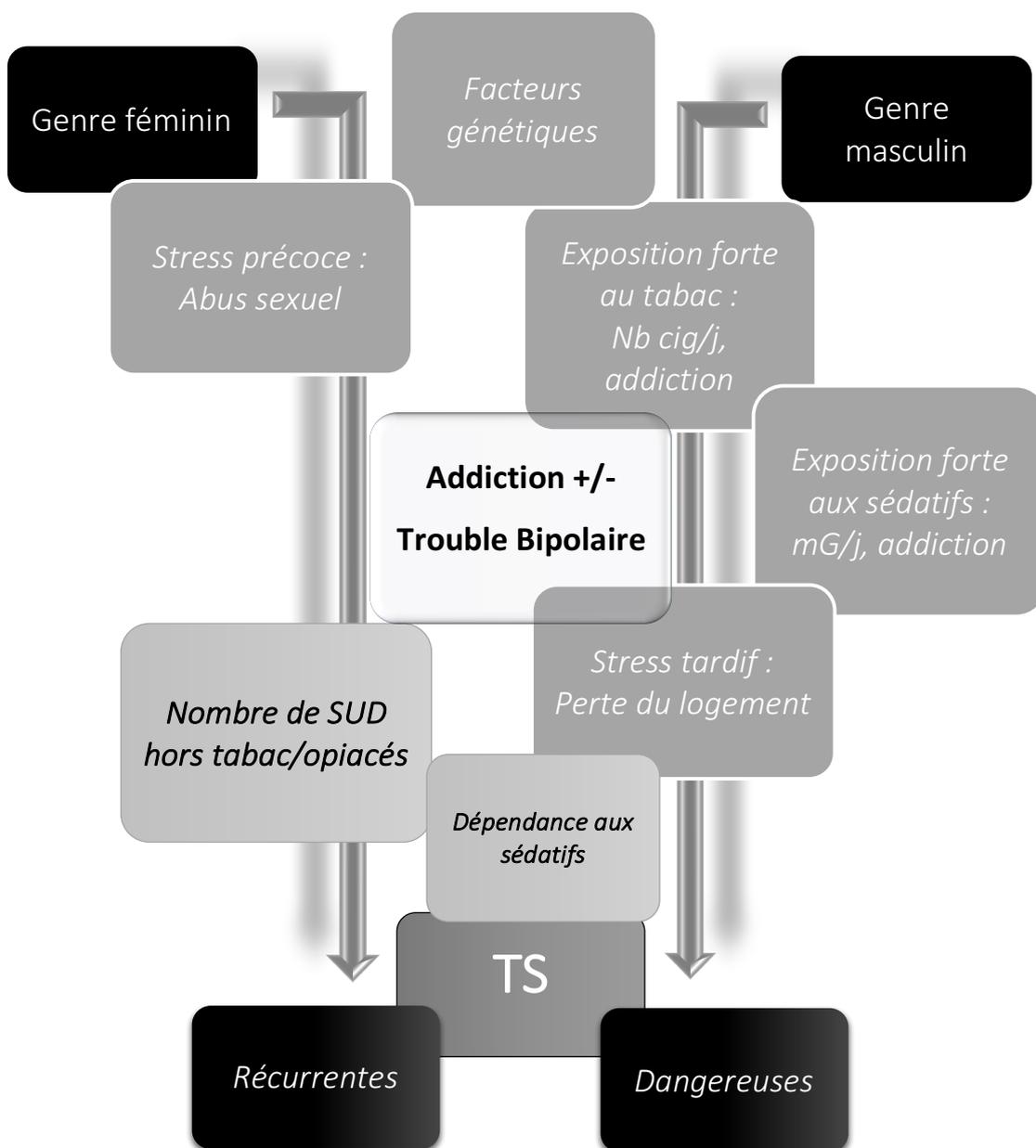
Cette vulnérabilité latente pourrait ensuite prendre la forme d'endophénotypes impulsifs/agressifs/anxieux/hyper-réactifs, à risque de s'exprimer à mesure que le sujet porteur rencontre des stress plus tardifs, notamment répétés, jusqu'à la survenue d'une TS. Notons que tous ces éléments sont susceptibles d'être associés entre eux et de présenter les mêmes facteurs favorisants. Par exemple, un stress précoce tel un abus sexuel dans l'enfance est fortement associé aux TS (255), mais aussi aux SUD (256) (et aux autres types de trauma). Une fois un SUD développé, celui-ci peut majorer le risque de TS de multiples façons : effet pharmacologique direct ou indirect *via* des symptômes anxieux ou thymiques, aggravation d'endophénotypes, effet délétère sur l'environnement avec multiplication potentielle des événements de vie négatifs tardifs (perte d'emploi, logement, de relations proches). Les vulnérabilités génétiques peuvent également être associés à la sélection progressive de certains environnements plus ou moins délétères, définie comme la corrélation gène-environnement, la relation inverse étant définie comme l'interaction gène-environnement, beaucoup plus étudiée en neurosciences (257).

Nous avons tenté de résumer ces mécanismes et de les illustrer sur la Figure 4, sur la base des constatations suivantes :

- 1) Les facteurs de risque de TS dangereuses et récurrentes dans les SUD complexes consultant à l'origine pour un trouble addictif ou bipolaire sont différents de ceux retrouvés dans d'autres échantillons recrutés en population générale ou clinique pour d'autres pathologies ;
- 2) Quand le phénotype 'TS' n'est pas précisé, ces facteurs semblent, en revanche, similaires à ces autres populations (notamment : genre, traumas dans l'enfance, niveau de comorbidités psychiatriques dont addictives) ;
- 3) Les facteurs de risque de TS dangereuses et récurrentes ne se recoupent pas dans nos échantillons (Tableau 5, Tableau 7, Tableau 9) ;
- 4) Les troubles liés à l'usage d'alcool ne sont pas associés aux TS dangereuses ni récurrentes d'après nos résultats. Ils sont associés aux TS isolées dans une des cohortes 'TB'. Dans l'échantillon 'addiction', nous ne retrouvons pas non plus d'association entre TS et un niveau plus élevé de consommation lors des périodes les plus symptomatiques, sauf chez les femmes ayant un trouble lié à l'usage d'opiacés sur la vie ;
- 5) Les facteurs de risque de TS dangereuses ou récurrentes sont différents selon le genre, sauf la dépendance aux sédatifs (voir plus bas) ;

- 6) En revanche, et c'est là un résultat majeur, les femmes semblent globalement autant à risque que les hommes de rapporter une TS dangereuse, contrairement à la plupart des données disponibles sur ce phénotype dans d'autres pathologies, et bien qu'elles restent plus à risque que les hommes de rapporter une TS sur la vie ou d'appartenir au groupe des suicidants récurrents.

Figure 4: modèle global des facteurs de risque de TS dans les addictions complexes



Il est difficile d'évaluer la part respective de ces facteurs de risque dans la survenue des différents types de TS à partir d'analyses bivariées puis de régression dans des études rétrospectives. Cette difficulté vient notamment du fait que le risque lié à des facteurs environnementaux précoces (ex : traumatismes dans l'enfance) ou à certains traits (ex : impulsivité) peuvent être associés à plusieurs phénotypes, eux-mêmes interagissant entre eux pour moduler le risque de TS (ex : traumatismes dans l'enfance => troubles de l'humeur et SUD => TS). Dans les analyses classiques de régression multiple, qui sont basées sur le modèle linéaire général, de trop fortes associations entre les variables indépendantes (dites 'prédictives' de la variable dépendante, qui est l'issue évaluée) empêchent de produire des ajustements satisfaisants. Dans ces situations qualifiées de multicolinéarité (217), ce problème d'ajustement est double : soit l'on obtient un modèle très explicatif au total, mais où les variables se différencient mal entre elles et dont l'ajustement apparemment excellent est tout simplement erroné, soit l'ajustement est impossible. Dans ce cadre, la régression multiple est même en principe impossible à utiliser à moins de ne garder qu'une variable par groupe de colinéarité (217). Ainsi, dans l'exemple précédent '*traumas dans l'enfance => troubles de l'humeur et SUD => TS*', on sait que ce ne sont pas les mêmes types de trauma qui sont préférentiellement associés à l'un et l'autre des phénotypes (dans l'ordre : abus émotionnel, abus physique, abus sexuel), mais ces traumatismes sont si corrélés entre eux qu'il est théoriquement impossible de les intégrer dans une même analyse de régression.

Pour faire face à ce problème récurrent en épidémiologie psychiatrique, quand plusieurs facteurs de risque sont intriqués et se succèdent dans le temps, des analyses dites en *'pathway'* (nous n'utiliserons pas la traduction 'analyse causale' souvent proposée) ont été développées (258). Cette méthode statistique cartographie tout d'abord l'ensemble des liens possibles entre les facteurs entrés par l'opérateur, sous l'hypothèse que toutes ces interactions existent réellement. Puis on lance une série d'itérations, où l'on retire une-à-une les variables non associées entre elles, ce qui donne simultanément les coefficients d'association directe (i) des variables indépendantes entre elles et (ii) avec la ou les variables dépendantes. En résumé, cela permet d'estimer la significativité et la magnitude d'association directe des facteurs de risque avec la variable dépendante, mais aussi des facteurs de risque entre eux dans les cas où le 'chemin' parcouru par la causalité est également indirect. Ce type d'analyse a produit des résultats intéressants au sujet des TS dans le TB [voir figure 1 dans (80)] et serait très pertinente dans l'étude de l'architecture des facteurs de risque présenté dans ce travail. Par exemple, les liens entre genre, niveau de consommation de tabac et présence d'au moins une TS dangereuse pourraient être mieux individualisés et donner une idée des liens directs ou uniquement indirects entre tabac et TS.

Hypothèses sur le dimorphisme sexuel des TS

Grâce à l'étude de ces populations globalement saturées en facteurs de risque de TS, et après caractérisation phénotypique des TS, nous sommes en mesure d'extrapoler certains de nos résultats pour formuler des hypothèses quant aux différences hommes/femmes observées dans l'occurrence des TS en général. Après un bref rappel de nos résultats, nous discuterons des liens entre genre et TS dangereuses, puis entre genre et TS récurrentes.

Pour rappel, dans nos échantillons :

- 1) Les femmes semblent globalement autant à risque que les hommes de rapporter une TS dangereuse ; ceci indique un risque multiplicatif beaucoup plus important chez les femmes que chez les hommes dans nos échantillons, par rapport à la population générale ;
- 2) Le risque lié au tabac s'exprime surtout chez les hommes (Tableau 5, Tableau 10), et ne semble pas associé aux TS récurrentes dans l'échantillon 'addiction' ;

- 3) Le risque lié aux benzodiazépines concerne les TS dangereuses et touche, lui, les deux genres, mais de façon différente :
 - a) Chez les femmes, la dépendance aux sédatifs est plus fréquente dans les TS dangereuses et dans les TS non dangereuses qu'en l'absence de TS ;
 - b) Chez les hommes, la différence s'exprime entre TS dangereuses et TS non-dangereuses et, d'après les analyses bivariées, la quantité consommée durant la pire période est également différente selon la dangerosité des TS ;
- 4) Deux autres résultats importants spécifiques aux femmes de l'échantillon 'addiction' méritent d'être soulignés :
 - a) La présence d'un trouble lié à l'usage d'opiacés sur la vie et d'un antidépresseur dans le traitement en cours sont associés négativement à la présence d'une TS dangereuse sur la vie ;
 - b) Un trouble lié à l'usage d'alcool est significativement plus fréquent dans les deux types de TS (64% pour TS non dangereuses et 100% pour TS dangereuses) comparé au groupe sans TS (42%), chez les femmes diagnostiquées pour un trouble lié à l'usage d'opiacés sur la vie (test du χ^2 , $p < 0,05$).

L'architecture des facteurs de risque de TS dangereuses et récurrentes semble donc différente selon le genre, ce qui suggère que des facteurs de risque spécifiques modèrent les liens entre genre et TS au-delà ou en plus des différences neuroendocrinologiques conférées par le sexe. La littérature s'est ainsi depuis longtemps intéressée à ce qui est souvent appelé le paradoxe du genre en suicidologie (259) : les femmes commettent beaucoup plus de TS et les hommes beaucoup plus de suicides, utilisant plus souvent des moyens plus létaux (106). La première hypothèse est que ces différences résideraient une intentionnalité suicidaire supérieure chez les hommes comparés aux femmes. Les données de l'étude européenne *Optimising Suicide Prevention Programmes and their Implementation in Europe* (OSPI-Europe) collectées dans huit régions de quatre pays en population générale montraient que l'intentionnalité suicidaire, mesurée par la dangerosité des TS, était effectivement significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes après ajustements multiples (260).

Cette étude comprenait trois nuances importantes. La première était que la plus grande fréquence masculine des TS dangereuses était également observée dans le sous-groupe des TS par intoxication médicamenteuse, écartant une différence de genre uniquement liée à la méthode utilisée ; les intoxications médicamenteuses étant beaucoup plus fréquemment utilisées par les femmes. La seconde nuance se trouvait dans la sous-analyse par groupes d'âge. Elle rapportait que la prédominance masculine dans les TS dangereuses n'était plus significative au-delà de 45 ans, ce qui semblait corrélé au fait que cette tranche d'âge était un facteur de risque global de TS dangereuse en soi. La troisième nuance était une limite : cette étude utilisait le niveau de dangerosité des TS comme reflet de l'intentionnalité suicidaire, sans mesure standardisée de cette intentionnalité par des questionnaires validés tels la *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SRS)* (17). La perpétration de TS non dangereuses ne traduit pas en effet strictement le niveau du désir de mort si l'on interroge les suicidants autour de leur tentative. La disponibilité de méthodes létales et la connaissance qu'en a un sujet, toutes deux liées à la planification du geste, sont alors des éléments déterminants.

Avant d'étudier les liens entre âge, genre et TS dans nos études, notons que les résultats de (260) sont en cohérence avec les données disponibles aux extrémités des tranches d'âge étudiées, à savoir l'adolescence et la vieillesse. Chez les adolescents et jeunes adultes, une large revue de la littérature (261) a confirmé que les garçons utilisaient des moyens plus létaux que les filles en général à partir de l'adolescence, mais pas dans l'enfance. Cela a été confirmé par quelques données chez les sujets âgés, revues dans Fung & Chan, 2011 (262). Ainsi, une létalité de moyen et une intention de mourir plus élevée étaient plus souvent retrouvées chez les hommes après 70 ans que dans la tranche 50-69 ans. Cependant, cette revue n'a pu intégrer des résultats plus récents montrant une tendance au rapprochement des moyens utilisés entre hommes et femmes après 50 ans, d'après les registres nationaux des suicides aux Etats-Unis (263). Les résultats de ces études indépendantes suggèrent donc que les hommes utilisent des moyens plus souvent létaux, probablement avec une intention de mourir plus élevée, entre l'adolescence et l'âge mur, puis à la vieillesse, mais pas dans l'enfance ni entre 45-50 et 70 ans. De très nombreux facteurs biopsychosociaux peuvent être incriminés pour expliquer ces différences.

Dans notre échantillon ‘addiction’, nous avons réalisé une brève analyse par tranches d’âge basée sur sa distribution (intervalle=18-70 ans, 25^e percentile=33 ans, médiane=41 ans, 75^e percentile=46 ans) qui ne montrait pas de différence significative dans la répartition des TS dangereuses, avec ou sans prise en compte du genre.

Les TS récurrentes étaient significativement associées au genre féminin dans l’échantillon franco-norvégien, où nous n’avons pas réalisé de stratification sur le genre pour notre analyse de régression en raison du faible nombre de participants dans certains groupes de SUD. D’après les analyses bivariées, le statut de fumeur vie entière était associé à la présence d’au moins une TS quel que soit le genre. Enfin, la moyenne d’âge était la même en fonction du genre et de la récurrence suicidaire. Cependant, en stratifiant les analyses bivariées entre groupe de récurrence et groupe de SUD, les résultats suggéraient que (i) l’addiction au tabac vie entière était spécifiquement associée aux TS récurrentes chez les hommes seulement et que (ii) un trouble lié à l’usage d’alcool vie-entière était spécifiquement associé aux TS isolées chez les femmes. Ces résultats n’étaient pas ajustés sur une variable de durée d’exposition type âge ou durée du TB mais étaient identiques en si l’on comparait les médianes de densité de TS entre ces groupes.

Au total, nous étayons l’hypothèse d’une vulnérabilité spécifique au risque suicidaire en fonction du genre, conférée par un ou plusieurs SUD donnés. Dans les trois échantillons, les participants masculins semblaient ainsi spécifiquement sensibles à l’effet du tabac, avec un effet dose-réponse suggéré par le score au HSI (échantillon ‘addiction’), au FTND (cohorte FACE-BD) ou par les ‘paquets-année’ (échantillon franco-norvégien). Dans l’échantillon ‘addiction’, les femmes avec trouble lié à l’usage d’opiacés semblaient spécifiquement vulnérables aux effets d’un trouble lié à l’usage d’alcool sur la présence d’au moins un TS sur la vie. Un résultat similaire était retrouvé dans l’échantillon franco-norvégien du ‘TB’, où l’on retrouvait un lien entre trouble lié à l’usage d’alcool et TS isolée uniquement chez les femmes.

En réitérant ces analyses, mais sans stratification sur l'addiction au tabac vie-entière dans les échantillons 'TB', la quasi-totalité des associations entre SUD et TS ressortaient de manière significative pour les deux genres, ce qui confirme la nécessité absolue de prendre en compte cette variable dans l'étude des SUD et des comportements suicidaires. En effet, ces différences n'étaient pas expliquées par des liens avec l'âge des participants ou avec les niveaux d'abus sexuel dans l'enfance, auxquels la sensibilité pourrait également varier selon le genre (264) [associations significatives entre abus sexuel et TS tous types (cohorte FACE-BD) ou récurrentes (échantillon franco-norvégien) pour les deux genres, analyses non rapportées]. Rappelons cependant qu'une partie de ces résultats sur le genre n'était pas ajustée sur le cours évolutif des SUD ou du TB.

Hypothèses mécanistiques sur le rôle du tabac et des benzodiazépines dans les tentatives de suicide en cas d'addiction complexe

Parmi nos résultats les plus originaux, nous avons choisi de discuter les mécanismes potentiels sous-tendant les liens entre tabac et TS, d'une part, et benzodiazépines (BZD) et TS, d'autre part. Ces liens seront discutés dans cet ordre, avant d'évoquer les interactions pharmacodynamiques existant entre tabac et benzodiazépines dans une troisième partie.

L'association entre tabac et TS, dans l'ensemble de nos travaux sur les deux populations, n'était retrouvée que chez les individus masculins. Elle concernait, au moins d'après nos analyses bivariées, les TS non dangereuses dans l'échantillon 'addiction', les TS non-spécifiées dans la cohorte FACE-BD, et les TS récurrentes dans l'échantillon 'TB' franco-norvégien. Une première hypothèse vient du fait que l'intensité de la consommation de tabac, mesurée par le nombre de cigarettes par jour, les scores de dépendance (HSI ou FTND, fortement corrélés au nombre de cigarettes) et le niveau d'exposition sur la vie mesurée par les paquets-années, sont à la fois associés aux TS (56,225) et au sexe masculin (265). Une deuxième hypothèse est que des TS aient eu lieu durant des syndromes de sevrage aigu de tabac, caractérisé par une humeur dépressive et une anxiété, irritabilité et insomnie importantes (266). Nous n'avons pas retrouvé de publication traitant spécifiquement d'un risque élevé de TS dans un tel contexte symptomatique, et cet éventuel phénomène semble ainsi peu fréquent. Il expliquerait donc mal des associations statistiques retrouvées sur de larges échantillons. En revanche, des données neuropsychologiques et d'imagerie cérébrale fonctionnelle humaine (267) ont montré une association entre impulsivité et fréquence et intensité des envies impérieuses de fumer. Notamment, les sujets porteurs d'une addiction au tabac ont de fortes perturbations des tests de dévaluation temporelle de la récompense (*delay discounting*), une composante de l'impulsivité (268). Cette troisième hypothèse propose l'existence d'un endophénotype commun aux TS et à la forte consommation de tabac, caractérisé par une impulsivité et des anomalies du traitement des informations émotionnelles, deux dimensions particulièrement représentées dans les populations de patients porteurs d'addiction ou de trouble de l'humeur. Cette hypothèse est également étayée par les résultats comportementaux issus de paradigmes d'altération génétique ou pharmacologique des récepteurs cholinergiques nicotiques chez le rongeur. Ainsi, une combinaison particulière de récepteurs nicotiques ($\alpha 4\beta 2^*$)¹ joue un rôle majeur de régulation de la transmission dopaminergique striatale, dont l'augmentation est un corrélat important des comportements impulsifs (268). En outre, l'activation de ces récepteurs par la nicotine modifie la temporalité de la prise de décision (270), faisant le lien avec l'intérêt grandissant pour un modèle décisionnel du rationnel neurobiologique du passage à l'acte suicidaire (127).

¹Les récepteurs nicotiques sont des homo- ou hétéropentamères composés d'une à trois sortes de sous-unités à partir d'une vingtaine existante. L'astérisque est utilisé pour signifier que le récepteur concerné contient au moins des sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$ (en général deux et deux), la cinquième étant fréquemment $\alpha 5$ (269).

Enfin, la dépendance au tabac constitue le premier SUD observable chez la plupart des participants de nos échantillons, commençant le plus fréquemment (mode) à 15 (TB) et 16 ans (SUD), contre 16 ans pour les CUD, 18 ans pour les troubles liés à l'usage d'alcool, et 25 ans pour les troubles liés à l'usage de cocaïne et de benzodiazépines. On peut ainsi faire l'hypothèse que cette exposition initiale augmenterait la vulnérabilité de l'individu aux autres facteurs de risque de TS ou les favoriserait/aggraverait (comorbidités psychiatriques et addictives, impulsivité, hyperréactivité émotionnelle).

Des liens similaires pourraient exister entre troubles liés à l'usage de BZD et TS. En effet, cette classe médicamenteuse, agoniste des récepteurs GABA centraux et périphériques *via* un site de modulation allostérique (+), modifie largement les fonctions cognitives comme mémoire et attention ainsi que les fonctions exécutives, y compris lors d'une consommation brève (271), voire d'une prise unique (272) chez le sujet sain. Ces effets incluent la majoration des traits impulsifs et agressifs, associés aux TS, et bien démontrés dans des modèles précliniques par, en général, une majoration de la difficulté à attendre une récompense future malgré un signal associé à sa survenue certaine. Ainsi, des agonistes GABAergiques de laboratoire (muscinol) perfusés autour du cortex ventro-médial chez le rat majorent l'impulsivité (273,274), cet effet étant bloqué par un antagoniste GABA_A. De même, l'administration aiguë de molécules cette fois utilisées en clinique chez le rat entraîne en général une forte désinhibition comportementale (275). En revanche, dans un modèle d'administration chronique plus proche de la clinique (276), une BZD comme le flunitrazépam ne modifiait pas la désinhibition, peut-être en raison de la tolérance qui semble se développer fortement chez les rongeurs exposés aux BZD sur plusieurs semaines (277). Cependant, il n'existe à notre connaissance pas de mesure de l'impulsivité associée à des protocoles d'auto-administration de BZD quels qu'ils soient, et l'on a donc pas de donnée préclinique sur les liens entre modèle d'addiction chez le rongeur et impulsivité pour étayer nos hypothèses sur les liens BZD/TS.

Nous faisons à ce stade l'hypothèse conjointe d'un effet différent de ces expositions aux BZD en fonction de l'impulsivité-trait préexistante, et/ou d'un effet particulier des usages aigus massifs ajoutés à la consommation chronique. En effet, nos mesures dans l'échantillon 'addiction' sont plutôt en faveur de dernière cette hypothèse dans l'augmentation du risque de TS dangereuse. Pour rappel, chez les participants avec trouble lié à l'usage de BZD, la fréquence et la dose de BZD consommées étaient associées aux TS dangereuses chez les femmes et les hommes, respectivement, même si seule la variable 'diagnostic de dépendance sur la vie' résistait aux ajustements multiples. Dans les périodes d'accélération de la consommation, qui pourraient être précipitées par des événements ou des états stressants chez des individus ayant accès aux médicaments, la majoration de la fréquence et des doses utilisées pourrait soit aggraver des idées suicidaires préexistantes, soit précipiter les TS par majoration de l'impulsivité et altération des capacités de prise de décision. La consommation chronique et la dépendance sont en revanche difficiles à démêler d'un biais de causalité inverse où elles témoigneraient d'un profil de sévérité anxieuse et de comorbidités addictives plus importantes que chez les non-exposés. Ce motif de consommation de BZD est cependant plus souvent retrouvé chez les femmes, notamment en cas d'addiction sous-jacente aux opiacés qu'en population générale, d'après deux études récentes bien contrôlées (278,279). Cela sous-tendrait le lien qu'elles présentent entre TS sévères et plus grande fréquence d'utilisation de BZD durant leurs pires périodes. Chez les hommes, l'hypothèse d'une majoration de l'impulsivité par des plus fortes doses de BZD dans la survenue d'une TS reste privilégiée à notre niveau d'analyse. Il a également été montré dans certains troubles addictifs comme le jeu pathologique une dysrégulation des récepteurs GABA_A en imagerie isotopique chez l'homme (280). Bien que cela semble éloigné des profils de comorbidités des SUD entre eux ou avec le TB tels que nous les avons étudiés, ce trouble addictif est un modèle intéressant car les expériences d'imagerie et de neuropsychologie y sont moins soumises aux effets pharmacologiques immédiats de l'usage ou du sevrage de substances.

Ainsi, dans cette étude, les participants avec jeu pathologique étaient plus impulsifs et montraient une augmentation de la disponibilité des récepteurs GABA_A dans l'hippocampe droit comparés aux témoins, ce qui était également corrélé à une plus grande impulsivité. Si cette dysrégulation constituait un marqueur-trait, elle pourrait expliquer l'effet particulier des benzodiazépines sur le risque suicidaire en cas d'addiction comorbide. Enfin, même si leur trajectoire de consommation de BZD était beaucoup mieux caractérisée dans l'échantillon 'addiction' que dans les cohortes 'TB', nous pouvons rapporter que l'exposition aux benzodiazépines, estimée par leur présence dans le traitement des patients inclus dans la cohorte FACE-BD, était également associé à la présence d'une TS sur la vie chez les hommes (33% vs. 18% ; $\chi^2=7,064$; $p=0,008$), qui était liée au sous-groupe porteur d'un TB de type 1 (63% vs. 18% ; $\chi^2=9,648$; $p=0,002$). Aucune association de ce type n'était observée pour d'autres classes médicamenteuses. Rappelons également que la dépendance aux sédatifs n'était pas associée à une plus grande fréquence d'intoxication médicamenteuse volontaire comme moyen suicidaire, ce qui exclut un biais lié à leur disponibilité.

Pour mieux étayer nos hypothèses à partir de nos échantillons, nous avons brièvement étudié les scores moyens d'impulsivité mesurée par l'échelle de Barratt (*Baratt Impulsiveness Scale – version 10, BIS-10*) (281,282), qui étaient disponibles surtout pour les participants en soins pour leur TB. Ces scores étaient plus élevés chez les fumeurs vie entière sans autre comorbidité addictive (comparaison de moyennes par le test de Mann & Whitney): 64 +/- 11 vs. 67 +/- 11 (N=395, $p=0,011$ au total ; $p=0,006$ chez les femmes) dans l'échantillon franco-norvégien, et 64 +/- 11 vs. 69 +/- 11 (N=543, $p<0,0001$ au total et $\leq 0,001$ pour chaque genre) dans la cohorte FACE-BD. Dans cette dernière, ce score était en outre significativement plus élevé en cas de TS sur la vie ($p=0,002$ au total ; significatif uniquement chez les femmes avec $p=0,011$), ainsi qu'en cas de prescription actuelle de BZD ($p=0,018$ au total, significatif uniquement chez les hommes avec $p=0,043$). Cela donne une indication, certes grossière, de la magnitude de différence entre ces groupes pour l'impulsivité-trait associée au statut de fumeur et à la prescription de BZD dans cette cohorte, où les hommes usagers actuels de BZD avaient donc une impulsivité et un risque de TS majorés sur la vie, comparés aux non-usagers.

Pour étayer nos hypothèses sur le sens des associations tabac/BZD, impulsivité et TS, il serait utile de pouvoir mieux différencier impulsivité-trait et état dans les échantillons que nous avons étudiés, ce qui est très difficile avec la mesure transversale existante. En effet, si la BIS-10 stipule bien dans son intitulé que les items se réfèrent au fonctionnement habituel (trait) des sujets, celui-ci est souvent durablement modifiés par la présence d'une ou plusieurs comorbidités psychiatriques, notamment addictives (état). Nous avons donc cherché des données complémentaires permettant de séparer ces phénomènes, en nous focalisant sur l'usage de tabac. Des données globalement homogènes rapportent que les sujets fumeurs actuels de tabac présentent une impulsivité plus élevée que les non-fumeurs actuels dans les tâches de dévaluation de la récompense [y compris comparés aux ex-fumeurs (283)] ou à la *Balloon Analogue Risk Task* [*BART* (284)], qu'ils soient porteurs d'un trouble lié à l'usage d'alcool (285), d'une schizophrénie (286), ou non-affectés (286). Concernant les liens entre tabac et impulsivité-état, on peut citer une expérience pilote menée en laboratoire chez 12 adolescents (287). Dans cette étude, les réponses impulsives au *Conner's Continuous Performance Test-II* [*CPT-II* (288)] étaient estimées par le nombre d'erreurs de commission, c'est-à-dire de réponses à un stimulus hors-consigne. Les fumeurs quotidiens y étaient similaires aux non-fumeurs après standardisation centrée sur zéro, suggérant une impulsivité-trait équivalente. Cependant, à l'introduction d'un élément stressant, les fumeurs montraient significativement plus d'erreurs de commission. En outre, ceux qui étaient toujours fumeurs après 4 semaines de thérapie cognitive avaient un score d'impulsivité mesuré par le nombre standardisé d'actions à la *BART* de 45 +/-2 vs. 35 +/-3 ($p=0,014$), faisant donc des choix plus risqués que les abstinents. Ces résultats suggèrent que le tabac était associé à une plus grande impulsivité-état car cette association était partiellement réversible après arrêt. Cependant, les sujets inclus dans cette étude voyaient également leur impulsivité augmentée en cas de stress ; pouvant évoquer une impulsivité-trait plus élevée, majorée à cette occasion. Ces résultats sont à nuancer par le fait qu'une autre étude (289), qui étudiait des adolescents fumeurs après exclusion stricte des sujets porteurs de comorbidités psychiatriques dont addictives, ne retrouvait pas de différence dans un paradigme similaire. En outre, l'impulsivité est une dimension très complexe qui recouvre de multiples facettes répondant à des modélisations cliniques et précliniques spécifiques, sous-tendue par des circuits neurobiologiques partiellement distincts (290).

En élargissant notre raisonnement à la mesure de symptômes anxieux et dépressifs, on peut formuler des hypothèses similaires. Citons seulement une méta-analyse de 26 études prospectives en population clinique et générale (203), qui a montré une réduction des niveaux de psychopathologie globale après arrêt du tabac, sans préjuger du moyen utilisé, avec des différences moyennes standardisées de -0,37 (-0,7 à -0,03) pour les symptômes anxieux et -0,25 (IC 95% -0,37 à -0,12) pour les symptômes dépressifs. Même s'il reste difficile d'écartier complètement l'existence possible d'améliorations préalables à l'arrêt dans ces études prospectives, leurs résultats suggèrent que le lien entre tabac et symptômes anxieux/dépressifs/impulsifs est bidirectionnel. Ces symptômes favoriseraient ainsi l'installation d'une dépendance au tabac et seraient, à leur tour, aggravés par son usage chronique.

Enfin, s'il existe autant de similitudes dans les liens entre tabac et TS, d'une part, et BZD et TS, d'autre part, c'est peut-être parce que tabac et BZD ont des liens neurobiologiques multiples et relativement bien étayés. La fumée du tabac contient en effet des ligands du site de liaison aux BZD des récepteurs GABA_A qui y agiraient comme agonistes inverses. Des auteurs ont ainsi montré en imagerie fonctionnelle isotopique des altérations nettes de fonction des récepteurs GABA_A chez les fumeurs (291), mais avec une disponibilité égale des récepteurs, en présence d'un agoniste inverse du site de liaison aux BZD des récepteurs GABA_A. Cela se traduisait au plan clinique par l'absence de symptômes anxieux et une moindre douleur ressentie lors d'une tâche douloureuse comparés aux non-fumeurs. La même équipe a exploré les différences de genre dans une expérience similaire, à laquelle s'ajoutait une condition d'abstinence du tabac (292). Dans cette seconde étude, les femmes montraient une disponibilité accrue des récepteurs GABA_A significative dans toutes les régions cérébrales comparativement aux hommes. Cette disponibilité était négativement corrélée à leur sensibilité à la douleur et aux envies impérieuses de fumer. Etant donné les données supplémentaires associant les circuits cérébraux de la douleur, qu'elle soit mentale ou non, avec les comportements suicidaires (293), ces études mécanistiques ouvrent la voie à une meilleure compréhension des liens spécifiques au genre entre tabac, benzodiazépines et TS, avec comme médiateurs potentiels la sensibilité à la douleur et l'anxiété régulée par les récepteurs GABA_A. Leur méthodologie générale a semblé satisfaisante du fait de la sélection et de l'appariement des participants sur âge et genre, mais les participants présentaient des profils assez éloignés de ceux inclus dans nos échantillons.

Au total, les liens entre tabac, BZD et TS sont donc largement bidirectionnels et en partie partagés au plan clinique (impulsivité, différences de genre) mais aussi neurobiologique avec des connexions fonctionnelles bien étayées. Sur la base de modèles précliniques (275) ou de revue des circuits neurobiologiques impliqués chez l'Homme (294), certains auteurs ont même suggéré que les différences hommes/femmes dans la sensibilité aux effets anxiolytiques ou paradoxaux des BZD pourraient être sous-tendues par l'interaction entre stéroïdes sexuels et récepteurs GABAA, dont la modulation par des substances addictives pourraient, selon le genre/le sexe et la période sexuelle de la vie, enrichir nos hypothèses mécanistiques. L'impulsivité pourrait aussi représenter un dénominateur commun à ces liens complexes, mais nous devons encore déterminer si cela concerne les TS dangereuses ou récurrentes dans nos échantillons, les premières montrant habituellement des corrélats éloignés des TS dites 'impulsives' (22). D'après nos résultats, cependant, les TS dangereuses sont pourtant bien concernées par les troubles liés à l'usage de BZD dans l'échantillon 'addiction', et les TS récurrentes par le tabac dans l'échantillon 'TB' franco-norvégien. Cela ouvre des perspectives pour mieux explorer ces liens désormais bien établis dans diverses populations cliniques (8,295), et renforce notre intérêt pour (i) de futures analyses en *pathway* dans notre échantillon 'addiction' [voir chapitre 2 et (80)] ; et (ii) pour une meilleure dissection phénotypique de la cohorte FACE-BD dans la recherche des liens tabac/BZD et TS dangereuses/récurrentes, car les données y sont remarquablement adaptées.

Chapitre 2 : forces et limites de nos études cliniques

Dans ce travail de thèse, nous présentons une analyse d'épidémiologie clinique approfondie des TS basée sur l'évaluation rétrospective de plusieurs échantillons de patients ayant consulté initialement pour un SUD ou un TB, leur dénominateur commun étant la comorbidité entre ces troubles entre eux et avec l'addiction au tabac. Ces patients ont été recrutés selon des critères différents, et les échantillons parfois combinés entre eux. Dans ce chapitre, nous avons choisi de discuter les forces et limites résumées dans les articles originaux publiés ou en préparation à travers une réflexion plus poussée sur (i) les problèmes d'hétérogénéité de nos échantillons et (ii) les avantages et inconvénients de notre méthodologie rétrospective.

Hétérogénéité des échantillons combinés et/ou multicentriques

Deux des trois échantillons que nous avons étudiés étaient des combinaisons d'échantillons distincts. Ainsi, pour les participants en soins pour leur addiction, les participants des deux échantillons initiaux n'étaient pas recrutés selon les mêmes critères (dépendance aux opiacés en rémission stable sous méthadone et usage récent de cocaïne). Pour l'échantillon franco-norvégien de patients porteurs de trouble bipolaire, les deux différences principales étaient les critères exigés d'ethnicité caucasienne et d'euthymie dans la partie française, qui n'était constituée que de patients en soins ambulatoires, contrairement à la cohorte norvégienne. Ces différences ont pu introduire des biais associés à l'échantillon d'origine et non mesurés dans nos analyses, discutés dans les articles originaux correspondants. Nous avons tenté de les limiter de deux façons. Tout d'abord, nous avons comparé les principales caractéristiques cliniques et sociodémographiques des participants en fonction de leur protocole (*Méthadose* ou *Psychocoke*) ou pays (France ou Norvège) d'origine. Cela a permis de mieux anticiper certains résultats potentiellement étonnants et guider d'éventuelles analyses complémentaires. Ensuite, le protocole/pays d'origine des participants a été systématiquement inclus comme cofacteur dans nos analyses de régression.

Cela a permis de montrer, par exemple, que le protocole d'origine n'était finalement pas associé aux TS dangereuses dans l'échantillon 'addiction', mais que la probabilité de rapporter des TS récurrentes restait significativement plus élevée chez les participants Français comparés aux Norvégiens, dans l'échantillon franco-norvégien du 'TB'. Le troisième échantillon, la cohorte FACE-BD, fait l'objet d'une centralisation méthodologique exemplaire à travers notamment une base de données informatique centralisée, des critères d'inclusion et des évaluations identiques dans chacun des neuf centres, et par un entraînement à la cotation des évaluateurs organisé annuellement et centralisé au siège de la fondation fondaMental (246). Cependant, dans une telle organisation multicentrique, il peut demeurer une certaine hétérogénéité entre les centres recruteurs au plan (i) du profil de patients inclus, (ii) de la répartition des données manquantes et (iii) de l'évaluation clinique en elle-même. Les deux premières sources d'hétérogénéité sont peu problématiques et relativement faciles à mesurer. Pour la première, en effet, les différences de profil de patients inclus entre les centres n'empêchent aucunement d'analyser ces éléments de différence dans le cadre d'une question de recherche. Cette information est donc surtout utile pour évaluer la sur- ou la sous-représentation de tel ou tel profil dans tel ou tel centre, ce qui contribue à améliorer l'organisation du réseau. La seconde est largement mesurable, et incite à inclure la variable 'centre' dans les analyses si l'on constate que les données manquantes sont réparties différemment selon les centres et selon la/les variables incriminée(s). La troisième n'est en revanche pas mesurable à partir des données d'extraction, mais son impact potentiel est limité par les formations à la cotation organisées au sein du réseau.

Avantages et inconvénients de notre méthodologie rétrospective

L'ensemble des travaux réunis ici est basé sur des analyses transversales, où symptômes et trajectoires étaient évalués de manière rétrospective. Nous évoquerons tout d'abord les limites inhérentes à cette méthodologie, puis les raisons pour lesquelles elle reste avantageuse dans l'étude clinique des comportements suicidaires. Enfin, nous discuterons de la représentativité de nos échantillons comparée (i) aux échantillons de nature similaire et (ii) extrapolée aux populations partageant le(s) même(s) diagnostic(s).

Tout d'abord, l'évaluation rétrospective d'événements complexes comme l'âge de début d'un usage de substances ou d'un SUD, mais aussi le décompte d'un nombre d'événements comme des épisodes thymiques, des hospitalisations et des TS, est potentiellement soumise à des biais de remémoration. Ce phénomène peut être lié à la date d'occurrence des événements (biais de récence favorisant le rappel de faits récents) ou à la difficulté plus ou moins grande de se rappeler certains types d'événements selon leur gravité ou leur impact sur le quotidien ou le souvenir. Il peut alors introduire un biais s'il est réparti différemment selon les caractéristiques d'intérêt des participants à une étude. De manière plus générale, un état insuffisant d'éveil et d'attention au moment des évaluations peut diminuer la qualité de remémoration de variables d'intérêt. De même, seuls les échantillons 'TB' faisaient l'objet d'une mesure des symptômes dépressifs actuels, qui peuvent eux aussi biaiser la remémoration à deux niveaux : majorer le rappel d'événements à connotation thymique négative (nombre de TS, par exemple) (189,296), et diminuer la remémoration par troubles attentionnels ou fatigabilité (297). Quant à notre variable d'intérêt principal, il a été montré que même des événements en apparence particulièrement marquants comme une TS pouvaient faire l'objet d'un report inconstant lors d'évaluations à des temps différents chez un même sujet (35,49), qui concernait 50 à 90% des cas lorsque l'évaluation se fait sur un seul item non spécifique du type '*avez-vous déjà essayé de mettre fin à vos jours ?*'. En outre, d'après ces études, la répétition des idées et comportements suicidaires entre les évaluations, et les symptômes anxieux ou dépressifs au moment d'une de ces évaluations, sont associés à une meilleure constance du report des comportements suicidaires. Des différences dans ces symptômes auraient donc pu biaiser leur décompte, car nous ne les avons pas mesurés dans l'échantillon 'addiction'. Aucune de nos études n'incluait le dépistage biologique (urines, air expiré, salive) d'un usage récent de substances addictives, ce qui a pu participer à ces biais de remémoration dans nos évaluations, notamment dans l'échantillon 'addiction'. L'impact de ces consommations de substances a même été observé sur des tâches simples de rappel après usage récent de tabac et de cannabis (298). Enfin, des patients avec une symptomatologie trop instable n'ont pu être inclus en raison des évaluations relativement longues (45 à 180 minutes dans l'échantillon 'addiction', 120 minutes à quatre fois trois heures sur deux jours dans les échantillons 'TB').

Selon nous, le principal inconvénient de notre méthodologie rétrospective est la quasi-impossibilité d'évaluer les associations entre des variables d'intérêt et les âges de début de l'usage simple ou pathologique de substances et/ou des troubles de l'humeur. Ce premier inconvénient a une origine complexe que nous allons maintenant détailler. Tout d'abord, tout échantillon recruté sans critère d'âge à l'inclusion est soumis à la censure à droite de ses données d'âge de début. Ainsi, par définition, un sujet inclus à un âge x ne peut avoir débuté un trouble à un âge supérieur à x . Ensuite, cette censure s'applique également aux sujets déjà décédés par suicide au moment du recrutement, qui peuvent représenter une sous-population particulière non incluse dans notre type d'étude, tout comme les sujets décédés d'autres causes (biais de survie favorisant le recrutement de sujets moins sévères). Ce type d'événements est en effet rare et nécessite d'être étudié soit dans de larges cohortes prospectives (225), soit dans des études post-mortem associées à une autopsie psychologique. Ces études sont particulièrement coûteuses et, dans le cas des secondes, le principal intérêt à ce jour réside probablement dans la possibilité d'analyses biologiques supplémentaires, notamment de génomique (299) ou de transcriptomique (300) neuronale, ou encore sur un rôle de l'immuno-inflammation (301). Troisièmement, cette censure s'applique aussi aux sujets n'ayant pas encore présenté de comportement suicidaire, les 'non-encore cas'. Ceux-ci peuvent porter un haut niveau de vulnérabilité suicidaire mais, étant classés dans les non-cas, ils peuvent limiter l'identification de facteurs de risque de TS en les diluant entre les groupes des cas et des non-cas. Enfin, rappelons la variabilité associée aux effets de cohorte de naissance (302). Cet effet renvoie à l'existence de comportements ou attitudes directement associées à la période à laquelle est née le sujet, pour des raisons souvent plutôt sociétales. L'exemple le plus parlant pour ce travail est le niveau jamais atteint auparavant d'exposition aux substances addictives autres qu'alcool et tabac associé à une naissance entre 1945 et 1954 [génération dite des 'baby-boomers' (303)]. Cet effet de cohorte de naissance a été spécifiquement montré dans une étude sur l'âge de début du TB dans les situations de comorbidités addictives (304). Il est impossible de pallier ces effets en intégrant à la fois âge et âge de début dans une analyse classique de régression multiple, et il faut recourir à des méthodes statistiques spécifiques pour déterminer les facteurs associés aux âges de début dans les études rétrospectives (305).

Bien que la méthodologie prospective soit souvent valorisée dans la communauté médicale, probablement parce qu'elle semble apporter de forts indices de causalité, l'étude des comportements suicidaires dans les addictions complexes se prête beaucoup mieux à une méthodologie rétrospective. La première raison est que l'incidence annuelle des TS, même dans des populations à haut risque, est faible. Une étude basée sur la cohorte de population générale NESARC aux Etats-Unis (94) rapportait ainsi 75 TS sur plus de 3000 sujets inclus en trois ans de suivi, et ne pouvait donc conclure qu'à un effet favorisant du 'niveau de psychopathologie générale' sur l'incidence des TS. L'étude de sujets évalués dans des services d'urgence au décours de TS peut augmenter la probabilité d'étudier ces comportements rares, et a donné lieu à des publications très solides sur les facteurs de risque de TS récurrentes (33,34,56). Cependant, le recrutement de tels échantillons inclut tous les diagnostics psychiatriques sous-jacents, la plupart étant plus ou moins à risque de récurrence suicidaire. Ainsi, l'application de ce type de résultats en pratique clinique est très limitée, car on reçoit en consultation ou en hospitalisation des individus à partir d'un diagnostic spécifique. Une étude prospective à deux ans dans le TB de type I (306) a observé une incidence de TS suffisamment importante (302 cas sur 3390 participants) pour l'étude de facteurs de risque spécifiques à cette population. Cette étude était d'autant plus informative que, bien qu'observationnelle, elle posait l'hypothèse d'un lien entre une certaine classe de médicaments régulateurs d'humeur et l'incidence de TS, comparée à d'autres classes médicamenteuses. En stratifiant les analyses sur le sous-groupe des 1183 (35%) participants rapportant un antécédent de TS à l'inclusion, les auteurs ont identifié l'âge de début plus précoce du TB, la présence d'un SUD hors tabac vie-entière, le nombre de psychotropes actuellement prescrits et la présence d'un anticonvulsivant dans le traitement comme facteurs de récurrence suicidaire durant le suivi. Ces facteurs étaient différents dans le sous-groupe sans antécédent de TS, justifiant à nouveau l'intérêt d'une étude séparée des suicidants récurrents et sa pertinence pour la pratique clinique. Cependant, l'analyse des SUD y était peu détaillée et n'incluait pas le tabac.

Il serait probablement difficile de conduire des études prospectives de la même ampleur sur les TS dangereuses ou récurrentes dans des populations souffrant de comorbidités psychiatriques avec SUD au 1^{er} plan. En effet, elles constituent des échantillons peu captifs et labiles présentant des taux d'attrition particulièrement élevés, comme en témoignent les quelques études thérapeutiques conduites, par exemple, dans le TB avec comorbidités addictives [taux de sorties d'étude tous motifs confondus compris entre 20 et 50% sur 8 à 14 semaines (307–310)].

Nous disposions dans nos études d'une caractérisation extensive d'âges et donc de séquences d'initiation, usage régulier et usage pathologique de substances dans l'échantillon 'addiction' (et, dans une moindre mesure, pour le 'TB'). Ces données, même collectées rétrospectivement, peuvent permettre d'étudier le cours évolutif des troubles à partir, par exemple, de la rapidité de transition entre usage simple et pathologique d'une substance donnée (311). Cependant, ces variables contenaient souvent des données manquantes, ce qui fait le lien avec le paragraphe traitant des biais de remémoration. Nous avons exploré dans quelle mesure cela pouvait constituer un biais effectif dans notre échantillon 'addiction' : parmi les 366 participants diagnostiqués pour un trouble lié à l'usage de cocaïne, l'âge d'initiation de l'usage ne manquait que dans un cas, celui d'usage régulier dans 66 cas (18%), et celui du SUD dans 88 cas (24%). L'âge de début de l'usage régulier de cocaïne pourrait donc être une variable difficile à dater, mais cela explique mal les données manquantes concernant l'apparition des critères du SUD correspondant. En effet, les deux groupes se recoupaient peu à ce niveau : seuls 29/88 (33%) des données manquantes d'âge de début du trouble lié à l'usage de cocaïne correspondaient à un âge de début d'usage régulier également manquant. Les éventuels biais de remémoration étaient cependant distribués aléatoirement, car on ne retrouvait pas de différence significative entre les participants avec ou sans donnée manquante sur l'âge de début du trouble lié à l'usage de cocaïne pour la prévalence des TS, l'âge, le sexe, les comorbidités addictives. En outre, ces taux étaient grossièrement comparables à ceux de la littérature existante, avec un taux de données manquantes concernant l'âge d'initiation plutôt moindre dans notre échantillon (3% dans une étude thérapeutique (312) et dans les données nationales de traitement des addictions aux Etats-Unis [N=1613963, données libres d'accès analysées pour le présent travail sous SPSS (313)]. Notons que dans cette cohorte, l'âge d'initiation de la substance considérée comme une problématique secondaire était manquant dans 47% des cas, malgré le très jeune âge des sujets évalués.

Nous avons très peu exploré le rôle des facteurs proximaux dans le risque de TS, ce qui restait possible dans notre cadre rétrospectif en estimant, par exemple, la séquence de survenue entre ces événements et les gestes suicidaires. Si nous disposions d'indications assez riches sur la temporalité des troubles, nous n'en avons aucune sur celle des événements de vie ou des variations dans le statut socioéconomique pour évaluer ces séquences. Or il a été suggéré que l'âge et la durée d'exposition à ces facteurs proximaux avaient un impact différent sur le risque suicidaire (Padgett et al., 2012). La prise en compte du statut du logement ou de l'emploi sur un mode 'vie entière' et la mesure du fonctionnement quotidien par la FAST dans la cohorte FACE-BD ont cependant permis d'approcher ces phénomènes, notamment pour le statut marital où nous avons testé spécifiquement la condition 'divorce' qui implique un événement potentiellement précipitant comparé au simple statut de célibataire. Dans des études ultérieures, des questionnaires d'événements de vie pourraient être utiles à nos évaluations et à la modélisation des trajectoires de risque suicidaire pour avoir un meilleur impact de prévention. Enfin, il est important d'estimer la représentativité clinique de nos échantillons d'étude et le caractère extrapolable des résultats que nous avons obtenus. Au sein des files actives des centres de soins pour addiction ou TB, un sujet peut en effet être plus ou moins enclin à participer à un protocole de recherche (314), ce qui peut introduire des biais de sélection, surtout si certains protocoles sont plus contraignants que d'autres dans les évaluations et/ou incluent des prélèvements biologiques, notamment à visée génétique. Cela peut être influencé par des facteurs personnels, culturels ou tempéramentaux, mais aussi par la nécessité de présenter un minimum de stabilité psychique pour soutenir une évaluation poussée (315), ce qui est typiquement difficile pour les individus avec comorbidités psychiatriques multiples (et donc addictives) dans le TB, par exemple (316). Dans nos échantillons, les taux de précarité, de TS sur la vie et de comorbidités psychiatriques et addictives étaient globalement similaires à ceux publiés (7,192,193).

Ces taux se situaient dans la fourchette haute dans la cohorte ‘addictions’. Pour la cohorte des centres experts FondaMental, en revanche, les profils étaient plus variés. En effet, les prévalences des SUD y étaient, en dehors de celle du tabac, plus basses que dans les revues de la littérature réalisées à partir la population générale (317) ou clinique (193). Ces revues et les enquêtes récentes (318,319), qui ont confirmé les résultats des études épidémiologiques pionnières réalisées aux Etats-Unis (73,320,321), rapportent en effet une prévalence de comorbidités addictives toutes substances confondues sur la vie de 30 à 60%, pour des OR ajustés sur les conditions sociodémographiques et les autres troubles psychiatriques de 2 à 5 environ. Le profil général des participants à la cohorte FACE-BD et son mode de recrutement pourraient rendre compte de ce phénomène. Ainsi, une description récente rapportait que le profil typique des participants incluait surtout une symptomatologie résiduelle persistante et invalidante (322) plutôt que particulièrement instable au plan de la densité d’épisodes. Cela semble en partie lié à la procédure d’évaluation des centres experts, qui s’est inspirée de celle utilisée dans la partie française de l’échantillon franco-norvégien, et implique l’absence d’épisode thymique en cours au moment des évaluations. Les patients les plus symptomatiques sont ainsi parfois hospitalisés d’emblée, et ne seront pas inclus dans la cohorte. Malgré tout, la prévalence sur la vie des troubles anxieux de ces patients avec TB se situait dans la fourchette des données disponibles [39% contre 43% dans une méta-analyse récente en population clinique avec TB (224)], ce qui implique malgré tout un profil assez sévère, sachant que les troubles anxieux sont fortement associés aux comorbidités addictives dans le TB (323,324). Une tendance à la moindre sévérité était également observée concernant les symptômes psychotiques et les cycles rapides sur la vie [37% et 12%, respectivement, selon des critères très stricts, contre 50% et 25% d’après les études existantes (325,326)]. Enfin, la cohorte semblait par ailleurs représentative en termes de prévalence de TS (36%) (327) et de fonctionnement psychosocial (69% des participants avec un impact de leur trouble selon le seuil de la FAST) (328,329). Au total, si la prévalence des SUD dans cette cohorte semblait faible, elle restait similaire à d’autres cohortes de patients avec TB plutôt stables, recrutés par exemple dans des centres de recherche, notamment hors-Etats-Unis (330).

Nous pouvons également évoquer un possible biais de désirabilité sociale pour des individus venant demander une aide dans le diagnostic et la prise en charge de leur TB, et qui pourraient avoir tendance à minimiser les usages de substances en dehors du tabac. Ce dernier est en effet désormais plutôt relativement admis socialement (331), contrairement aux autres SUD qui restent plus souvent stigmatisés que le TB (332,333). A ce sujet, notre expérience au sein de notre Département clinique, qui est pourtant une structure la plus intégrée possible entre psychiatrie et addictologie, montre que les patients admis ou suivis ‘d’un côté’ portent souvent un regard négatif sur l’autre, ce qui est également observé entre le CSAPA et les structures orientées vers l’alcool. Enfin, la prévalence des comorbidités addictives dans les échantillons ‘TB’ a pu se trouver diminuée par rapport à d’autres études ayant gardé les participants ayant reçu le diagnostic de TB-NOS, que nous avons exclus. Nous pensons cependant que cela a eu l’avantage de limiter le risque biais de classification, particulièrement élevé en cas d’association entre TB-NOS et SUD (324)..

Au total, nous pensons qu’une méthodologie rétrospective est la mieux adaptée à l’étude des TS dans des populations avec comorbidités complexes, sous réserve qu’elle inclue un phénotypage extensif des facteurs de risque et des TS en elles-mêmes, et ce malgré certaines limites dont nous avons discuté dans ce chapitre. Ces limites n’empêchent aucunement l’identification de facteurs de risque de TS dans nos populations spécifiques, mais ne permettent pas d’établir de liens de causalité. En outre, même si nos résultats ne sont pas généralisables à l’ensemble des populations porteuses d’addiction et de TB, ils sont représentatifs de sujets en soins pour de tels troubles dans des centres spécialisés, où la prévention du risque suicidaire reste un jeu majeur (334–336).

Chapitre 3 : Perspectives et conclusion

Ce travail de thèse ouvre de larges perspectives au plan clinique et génétique. Nous les discuterons dans cet ordre, en mettant en parallèle les perspectives générales (pour la recherche et la pratique clinique) et les perspectives méthodologiques (que nous souhaitons implémenter très rapidement pour de prochaines études).

Perspectives d'études cliniques

Nos résultats soutiennent l'utilisation de raffinements méthodologiques non exhaustifs à appliquer dans la recherche sur les TS dans les situations d'addiction complexe. En outre, nous avons identifié des profils à risque suicidaire spécifique ouvrant des perspectives cliniques importantes. Concernant les TS dangereuses, ce sont essentiellement (i) les individus avec troubles liés à l'usage de BZD et (ii) les hommes avec dépendance sévère au tabac. Pour les TS récurrentes, ce sont essentiellement (i) les femmes et (ii) les fumeurs vie entière, surtout en cas de trauma dans l'enfance chez les porteurs de TB. Globalement, les femmes étudiées dans nos échantillons montraient des profils très spécifiques de comorbidités à prendre en compte dans la prévention de TS dangereuses. Même en l'absence de lien causal pouvant être inféré à partir de ces associations, il est possible qu'une meilleure prise en charge de l'addiction au tabac et aux BZD dans ces populations puisse contribuer à réduire le risque suicidaire, en fonction du profil sous-jacent que ces SUD révèlent et aggravent. Une étude de registre concernant l'ensemble du territoire des Etats-Unis a ainsi suggéré une possible réduction du risque de suicide dans les états ayant adopté des mesures de contrôle du tabac (Grucza et al., 2014), comparé à ceux n'ayant appliqué aucune mesure, avec un effet dose-réponse entre l'application d'une ou deux mesures. Cela étaye indirectement nos arguments et les résultats de certaines études prospectives et expérimentales que nous citons précédemment. Par exemple, l'évolution du risque de TS, chez les hommes notamment, pourrait être suivie d'après le nombre de cigarettes fumées par jour, qui est très facile à mesurer.

Ce type d'approche par *proxy* pourrait favoriser la mise en place de mesures préventives le cas échéant, comme cela a été suggéré pour l'alcool (82). Ces variables pourraient être ensuite incluses dans des dispositifs mobiles de mesure écologique instantanée (337) couplées à une réponse thérapeutique en ligne (338), même si leur utilisation dans la réduction des récurrences suicidaires reste à ce jour mal évaluée et semble assez peu efficace (339). Le fait que les facteurs de risque plus directs de TS aient une faible valeur prédictive individuelle (4) incite, selon nous, à utiliser des variables *proxy* pour la surveillance du risque suicidaire dans ces populations spécifiques au phénotype bien caractérisé.

Au terme de ce travail de thèse, il nous reste également plusieurs hypothèses cliniques à tester. Concernant les patients en soins pour leur addiction, nous prévoyons d'appliquer la méthode d'analyse catégorielle des TS récurrentes utilisée dans l'échantillon franco-norvégien. Cela permettra non seulement d'avoir une vision tranchée des profils de suicidants [même si le seuil retenu de deux TS pour définir la récurrence peut être discuté (48)], mais aussi d'augmenter la puissance statistique et donc de réaliser des analyses stratifiées par genre grâce à l'inclusion des non-suicidants, qui est le groupe de référence de la variable 'TS : aucune/une seule/récurrente'. Nous prévoyons également d'effectuer une analyse en *pathway* pour rendre compte des liens entre genre, addiction au tabac et aux sédatifs, comorbidités addictives et TS dangereuses. Cette analyse sera la plus pertinente pour les participants issus de l'échantillon '*Psychocoke*', chez qui les données concernant les traumatismes dans l'enfance et l'impulsivité sont disponibles, à l'instar de ce qui a été publié dans le TB (80). Enfin, dans cet échantillon 'addiction' combiné, nous souhaitons étudier les séquences entre l'âge à la pire TS rapportée et les différents âges de début d'usage de substances et de SUD, mais aussi les liens entre la durée de transition usage/usage pathologique et le risque suicidaire, afin de mieux estimer la part des vulnérabilités partagées dans la trajectoire suicidaire.

Concernant les patients porteurs de TB, il est peu probable qu'avec une nouvelle analyse en *pathway* nous apportions beaucoup d'information supplémentaire par rapport à une étude récente très complète publiée sur la cohorte FACE-BD (80), même si cette dernière n'était pas focalisée sur les comorbidités addictives et n'avait pas phénotypé précisément des TS. Nos premières analyses complémentaires concerneront l'échantillon franco-norvégien, par l'inclusion de la stratification sur le genre dans afin d'étayer l'article en préparation. Concernant la cohorte FACE-BD, nous souhaitons tester si les niveaux d'exposition au tabac (statut fumeur actuel/passé/non-fumeur, paquets-année et score HSI) sont associés aux phénotypes de récurrence et de dangerosité. Pour ce faire, nous discuterons d'une nouvelle demande d'extraction afin de bénéficier d'un échantillon au minimum deux fois plus large, notamment pour l'évaluation des caractéristiques spécifiques au groupe des ex-fumeurs, qui semblaient déjà intéressantes dans notre publication originale (340). Avec cette éventuelle extraction, nous demanderons également les données de suivi à 6, 12 et 24 mois des participants, qui nous permettraient de tester des hypothèses sur les effets des modifications de la consommation de tabac. En outre, un échantillon plus large nous permettrait peut-être de mieux explorer les comorbidités additives hors tabac, dont la prévalence est plutôt basse dans cette cohorte, comme discuté précédemment (Troisième Partie, Chapitre 2).

Perspectives d'études génétiques

La caractérisation phénotypique extensive des sujets inclus dans notre échantillon 'addiction' était une étape indispensable à la conduite d'analyses génétiques sur des bases d'épidémiologie clinique solides. Notre travail ouvre ainsi des perspectives importantes d'études d'interactions gène x environnement centrées sur des phénotypes ou endophénotypes particuliers identifiés comme associés à un risque accru de TS dangereuses ou récurrentes. Dans cette population saturée en facteurs de risque suicidaire, nous pensons qu'il est probable que les différences d'expression du comportement suicidaire aient une base génomique observable. L'analyse de tels traits complexes nécessite des données biologiques et phénotypiques fiables et détaillées, mais surtout des analyses complémentaires aux associations classiques basées sur les valeurs nominales de p pour un variant ou un gène donné (approche 'fréquentiste').

Il semble en effet que cette catégorisation s'applique mal aux maladies potentiellement associées à des variations génétiques nombreuses, disséminées, et de faible effet individuel (341), ou de variations polygéniques associées à des traits multiples d'une même maladie ou à des maladies proches au plan clinique (342). C'est pourquoi nous prévoyons d'implémenter plusieurs améliorations méthodologiques pour l'identification des variants ou l'analyse de leurs associations phénotypiques. De telles analyses permettent notamment d'étudier les effets simultanés d'un ensemble de variants (scores de risque polygénique) sur un ou plusieurs phénotypes (estimations bayésiennes), ce qui semble parfaitement adapté à notre cohorte 'addiction' en termes de pertinence clinique et physiopathologique.

Nous abordons donc la suite de nos analyses génétiques avec un plan de travail précis.

Etudes de voies biologiques candidates sur puce pangénomique

On dispose depuis une dizaine d'années, de puces à ADN dites 'pangénomiques' couvrant $2,5 \times 10^5$ à 10^6 sites de variations, conçues pour détecter des mutations plus ou moins larges (SNV, CNV, souvent associés avec des insertions/délétions de taille intermédiaire) et couvrir des gènes d'intérêt. L'ADN des participants consentants de notre échantillon 'addiction' a ainsi été analysé par la puce 'PsychCHIP' (343) qui couvre, au total, $5,4 \times 10^5$ SNV. Nous prévoyons, après une étape sans *a priori* (344), de conduire une analyse par gènes/voies candidats selon un protocole standardisé [réplication de nos recherches précédentes (159,345) et des études GWAS publiées (346), calculs de puissance statistique avec l'outil en ligne *Genetic Power Calculator* (347,348), utilisation optimisée du logiciel *PLINK 2* (349), vérification des déséquilibres de liaison, correction adaptée pour les tests multiples de type Benjamini-Hochberg (117,350) pour le taux de découverte erronée (*false discovery rate* – FDR)]. Afin d'acquérir une autonomie dans les méthodes d'analyse des SNV identifiés sur puce ADN et de les adapter à notre champs d'étude, nous avons d'ores et déjà comparé 85 suicidants à 148 non-suicidants sur la voie des neurotrophines. Ces résultats exploratoires par SNV puis par gène sont présentés en Annexe 3. Les résultats de cette analyse dans l'échantillon 'addiction' seront présentés, avec nos résultats cliniques, lors d'une communication orale au congrès international Addictions – Thérapeutiques – Hépatites – SIDA (ATHS) le 19 octobre 2017.

Séquençage nouvelle génération (*Next-Generation Sequencing, NGS*)

La technologie des puces pangénomiques a tendance à négliger les variants introniques ou difficiles à identifier/localiser, mais aussi à très mal repérer des mutations larges comme les variations du nombre de copies (*Copy Number Variant, CNV*) d'une portion d'ADN génique ou intergénique, dont les conséquences fonctionnelles seraient pourtant en jeu dans des troubles comme la schizophrénie (124,351). De telles conséquences commencent également à être suspectées concernant les variations introniques du génome (352). Dans ce contexte, on dispose depuis 2008 d'une technique de séquençage dite 'nouvelle génération' (353), dont l'objectif est de déterminer la séquence ADN d'une ou plusieurs régions données, nucléotide par nucléotide. Cette technique peut s'appliquer à un ou plusieurs gènes (354), un exome, voire un génome entier (355) ; en général comparés à un génome de référence. Le NGS étant devenu massivement parallèle, permettant le séquençage d'un génome humain en 12 heures pour moins de 1000 €, il demande des ressources importantes en termes de suite logicielle (355), de performances matérielles et de compétences humaines. L'intérêt majeur des suites logicielles dédiées aux analyses ultérieures est l'immensité de leur paramétrage, qui permet de les adapter totalement aux hypothèses de recherche.

Au cours de ma dernière année de thèse, j'ai pu me former à ces techniques au Département de Bioinformatique de l'Institut Pasteur de Paris dans le cadre d'un poste d'accueil AP-HP/Labex Biopsy obtenu à mi-temps pour 2016-2017 et renouvelé pour un an dans le cadre d'un projet parallèle de génétique de l'addiction à la cocaïne. Au sein du laboratoire de Neurobiologie Intégrative des Systèmes Cholinergiques (directeur : Uwe Maskos) du Département de Neurosciences (CNRS UMR 3571), j'ai pu analyser les séquences génomiques brutes des gènes codant pour les sous-unités des récepteurs nicotiques obtenues par Nathalie Prince (M2, INSERM U1144), tout en me formant aux analyses statistiques dans le logiciel *R* (218). J'ai ainsi identifié avec un haut degré de confiance statistique 273 SNV, une délétion et une insertion ; et constaté l'absence de CNV sur un sous-échantillon de 44 participants de l'échantillon *Psychocoke*. Pour comparaison, notre puce pangénomique couvre 63 SNV sur l'ensemble de ces gènes.

Ces compétences seront mises à profit dans l'étude des TS dans notre échantillon 'addiction' par séquençage de l'exome entier de l'ensemble de ses participants et de 250 contrôles (appels à projet en cours de dépôt).

Estimation de l'effet de multiples variations du génome sur les traits complexes

A ce jour, les études gène-candidat ou GWAS dans les traits complexes en psychiatrie ont généré des résultats plutôt disparates et parfois difficiles à interpréter (356), probablement à cause de la nature polygénique de la majeure partie de ces phénotypes, qui implique des variants à effet faible et probablement variable. A partir d'analyses de régression classique (approche dite 'fréquentiste'), leur découverte est donc largement soumise à la taille des échantillons étudiés, qu'il n'est pas possible d'augmenter à l'infini. En outre, des données cliniques et biologiques (357) suggèrent des chevauchements dans l'étiologie des troubles psychiatriques, que des méthodes récentes permettent de tester simultanément sur de multiples marqueurs génétiques.

Scores de risque polygénique (*PolyGenic Risk Score, PGRS*)

Le calcul du PGRS pour un phénotype ou un groupe de phénotypes (358) permet essentiellement d'estimer la valeur prédictive combinée de multiples marqueurs de ce(s) phénotype(s) sur un trait similaire dans une population différente. Cette approche a été utilisée avec succès dans les troubles de l'humeur (359,360). Pour nos études sur les TS, nous prévoyons d'utiliser des PGRS associés au suicide dans d'autres pathologies (360,361) afin de tester leur valeur prédictive dans notre échantillon de patients porteurs d'addiction ; c'est-à-dire leur capacité à classer ces sujets en fonction de la présence/absence d'une TS sur la base d'estimations obtenues dans une autre cohorte.

Estimation bayésienne

Les méthodes d'estimation bayésienne, qui ne sont pas limitées par le nombre de tests statistiques, permettent d'estimer des tailles d'effets pondérées de multiples SNV associés à un ou plusieurs traits ou phénotypes au sein du même échantillon clinique (362). On calcule une probabilité d'association et de taille d'effet choisie *a priori*, comme un 'pari mathématique', que l'on teste ensuite sur les données réelles, en faisant varier le modèle à l'envi pour découvrir le mieux adapté. L'analyse n'est pas ou peu sensible à la taille de l'échantillon, et nous a semblé particulièrement adaptée à nos études sur les TS : une première étude à réaliser selon ces méthodes sera de tester l'association simultanée de plusieurs voies génétiques candidates avec le phénotype TS classé selon la dangerosité et/ou la récurrence (363).

Conclusion

Ce travail de thèse a permis d'appliquer et d'affiner des méthodes d'épidémiologie clinique (stratification et ajustements multiples) et génétique dans de larges échantillons d'individus porteurs d'addictions complexes afin de mieux comprendre les déterminants des TS, qui restent des événements particulièrement fréquents et coûteux en psychiatrie. Si cette compréhension est prometteuse pour la prévention de ces événements graves (364), sa méthodologie a été récemment contestée dans une large méta-analyse (4) et a donc vocation à s'améliorer.

Notre travail suggère que l'architecture des facteurs de risque de TS dangereuses ou récurrentes est différentes dans des populations souffrant d'addiction complexe comparée à la population générale, mais aussi comparée à des populations cliniques mixtes évaluées après une TS ou dans le cadre d'un trouble de l'humeur autre que bipolaire. Il suggère également que cette architecture de risque est différente selon le genre, en identifiant quelques facteurs spécifiques.

Nos objectifs initiaux de conduire un travail de recherche pour améliorer la compréhension des facteurs de risque de TS dans les addictions complexes ont donc été atteints, et nous avons développé une autonomie dans l'analyse avancée du génome. Je poursuis actuellement l'ensemble de ces travaux et ma formation durant ma deuxième année de poste d'accueil entre mon laboratoire d'origine (U1144) et le laboratoire de Neurobiologie Intégrative des Systèmes Cholinergiques de l'Institut Pasteur (CNRS U3571). Cela nous permettra de proposer, à long-terme, des essais cliniques voire thérapeutiques incluant des données issues des échantillons étudiés ici. Pour accéder à cette ambition, ce travail doit servir au préalable, au sein du Département, de l'unité INSERM et de notre réseau collaboratif, à développer des projets de recherche translationnelle sur les comorbidités et les complications des SUD associés, ou non, au trouble bipolaire. De telles recherches devront associer des compétences d'épidémiologie clinique, d'analyse des phénotypes complexes, de biologie moléculaire et cellulaire et d'analyse bioinformatique. Il manque en effet à ce jour un certain lien entre les données biologiques et l'expression des troubles psychiatriques, malgré des progrès récents évidents mais en ordre dispersé (132,365). Sur la base de données d'épidémiologie clinique, nos recherches multimodales devront donc intégrer des aspects mécanistiques associant caractérisation génétique, moléculaire/réceptorielle et cellulaire complète à un phénotypage extensif, qui permettront la mise au point de modèles animaux pertinents d'auto-administration de substances addictives. Cela permettra aux données issues de la génomique d'avoir un impact fonctionnel réel, c'est-à-dire d'aider à modifier la trajectoire suicidaire des troubles liés à l'usage de substances.

Annexes

Annexe 1 : section 'évaluation des comportements suicidaires' de la DIGS

SUICIDE

Maintenant, je vais vous poser quelques questions à propos des tentatives de suicide dont vous m'avez parlé tout à l'heure.

carte 36

1. Avez-vous déjà essayé de mettre fin à vos jours? NON OUI INC
0 1 9 (9)

SI NON, Passez au TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF

- 1a) (SI OUI) Combien de fois avez-vous essayé de le faire ? FOIS (10-11)

Précisez : (date, manière) : _____

- 1b) (Si plusieurs tentatives) Quel âge aviez-vous la première fois que vous avez essayé de mettre fin à vos jours? (12-13)

- 1b) (Si plusieurs tentatives) Quel âge aviez-vous la dernière fois que vous avez essayé de mettre fin à vos jours?

INTERVIEWER : Pour les questions suivantes, posez des questions sur la tentative la plus grave.

2. Comment avez-vous essayé de mettre fin à vos jours?

Inscrivez la réponse : _____

3. Quel âge aviez-vous ? AGE (14-15)

4. Avez-vous eu besoin d'un traitement médical à la suite de cette tentative de suicide ? NON OUI INC
0 1 9 (16)

5. Avez-vous été hospitalisé à la suite de cette tentative? NON URGENCES HOSP. INC
0 1 2 9 (17)

6. Vouliez-vous vraiment mourir ? NON OUI INC
0 1 9 (18)

7. Pensiez-vous que vous alliez mourir après ce que vous aviez fait ? 0 1 9 (19)

8. INTERVIEWER : Cotez l'intention de la tentative de suicide la plus grave (20)

1 = Pas d'intention ou intention minimale, geste manipulatif
 2 = Intention certaine, mais ambivalente
 3 = Intention sérieuse, pensait mourir
 9 = Pas d'information, incertain.

9. INTERVIEWER : Cotez la léthalité de la tentative la plus sérieuse

(21)

1 = **Pas de danger** (pas d'effet, n'a pas avalé les médicaments)

2 = **Minime** (égratignures sur le poignet)

3 = **Léger** (10 aspirines, légère gastrite)

4 = **Modéré** (brièvement inconscient)

5 = **Sévère** (s'est coupé la gorge)

6 = **Extrême** (arrêt respiratoire ou coma prolongé)

9 = **Pas d'information, incertain.**

Annexe 2 : les centres experts du trouble bipolaire en France

Figure 5: parcours du patient dans les centres experts FondaMental

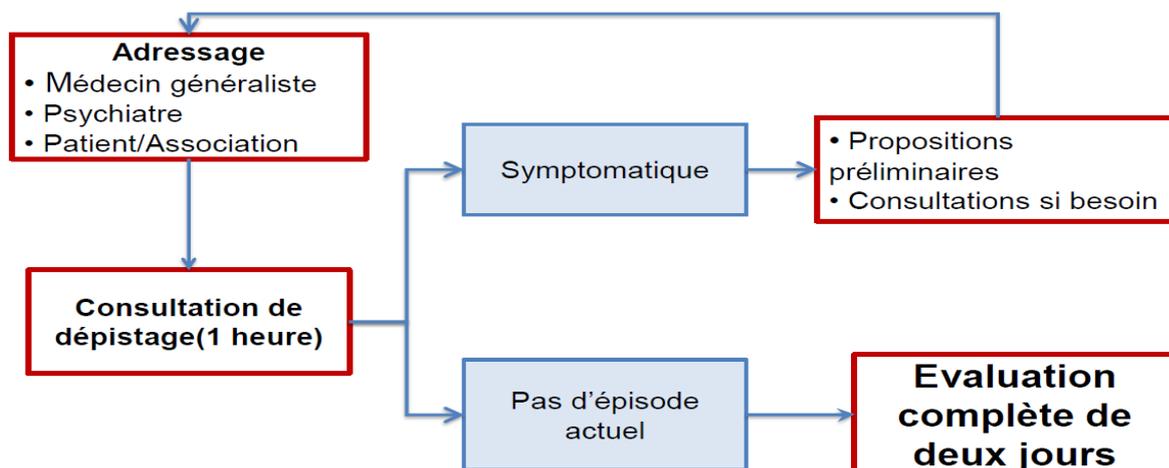


Tableau 12: outils d'évaluation dans la cohorte FACE-BD

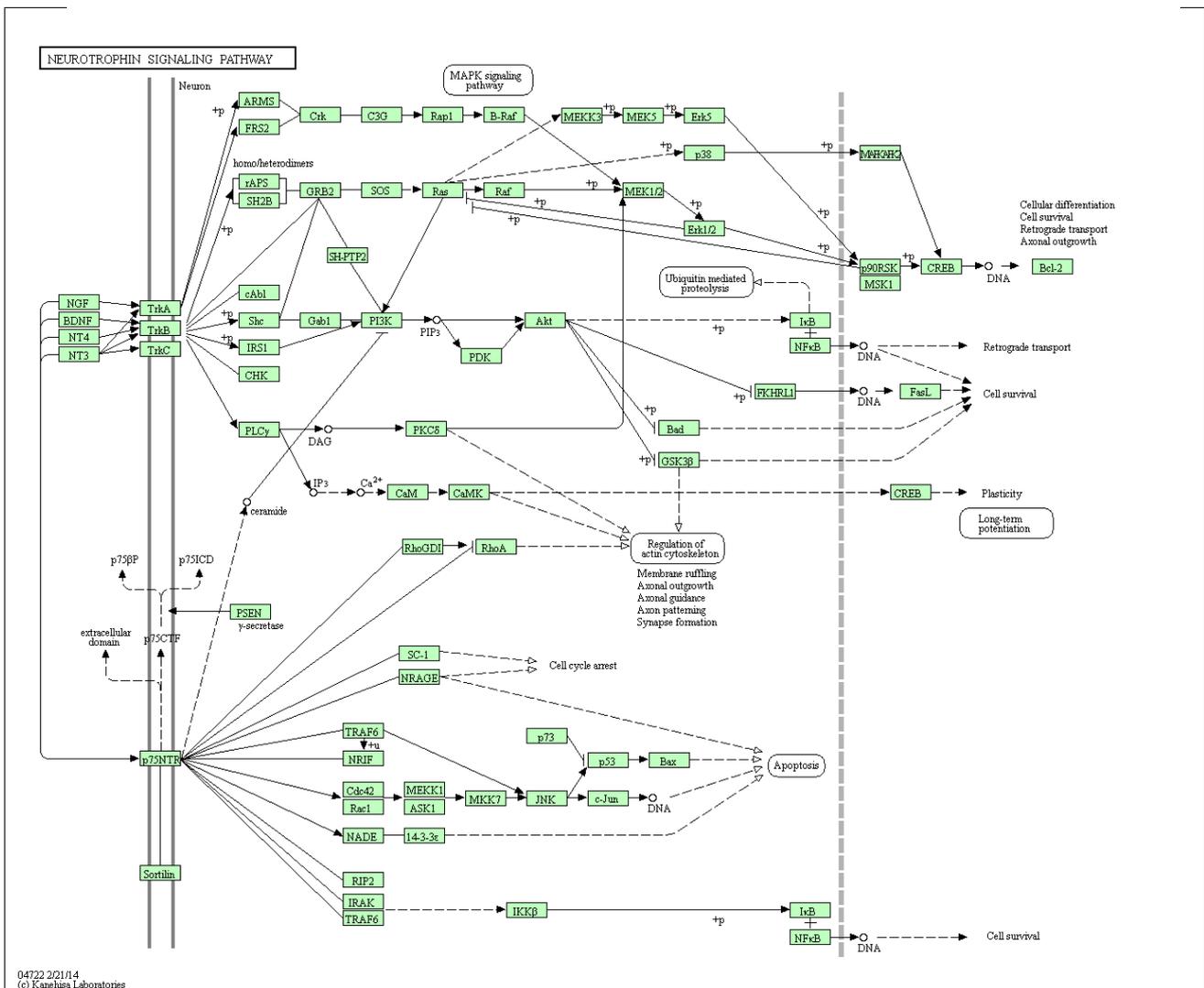
COMORBIDITÉS NON-PSYCHIATRIQUES			FONCTIONNEMENT		
Biologie standard	X	X	CGI: Clinical Global Impression	X	X
Dosages médicamenteux	X	X	EGF: Evaluation du fonctionnement global	X	X
Exploration du syndrome métabolique (IMC, périmètre abdominal, glycémie, bilan lipidique, pression artérielle)	X	X	FAST: Functioning Assessment Short Test	X	X
Dépendance à la nicotine (Fagerström)	X	X	Questionnaire sociodémographique	X	
Histoire médicale non-psychiatrique	X		EVALUATION COGNITIVE		
Antécédents familiaux	X		WAIS IV	X	X
ETAT ACTUEL			CVLT	X	X
Dépression: MADRS, QIDS-16items, critères DSM-IV	X	X	Test de Corsi	X	X
Mania: YMRS, Altman Rating Scale, DSM-IV	X	X	Trail Making Test A&B	X	X
Anxiété: STAI-YA	X	X	Fluence verbale	X	X
Réactivité émotionnelle : MATHYS	X	X	CPT II	X	X
DIAGNOSTICS PSYCHIATRIQUES			Stroop	X	X
Troubles de l'humeur: SCID et MDQ	X		SOMMEIL, CHRONOTYPES ET VIGILANCE		
Troubles et symptômes psychotiques: SCID	X		Sommeil: PSQI	X	X
Comorbidités psychiatriques : SCID	X		Vigilance : Epworth	X	X
Suicidal behavior: SIS et Columbia	X	X	Chronotypes : ITC, Inventaire des Types Circadiens	X	
Comorbidité avec le TDAH de l'enfance: WURS	X		DIMENSIONAL ASSESSMENT		
TRAITEMENT			Trauma dans l'enfance : CTQ	X	
Effets indésirables et compliance: PRISE-M - MARS	X	X	Impulsivité, hostilité: BIS-10, BDHI	X	
			Réactivité émotionnelle : AIM, ALS	X	
			Qualité de vie: EQ-5D-5L	X	X

Source : B. Etain, présenté au congrès de la Société Internationale des Troubles Bipolaires (2013)
 IMC, indice de masse corporelle ; QIDS, quick inventory of depressive symptoms ; STAI, state-trait anxiety inventory ; MATHYS, ; MDQ, mood disorders questionnaire ; WURS, Wenders-Utah Rating Scale ; PRISE-M, patient-rated inventory of side effects - medication; MARS, medication adherence rating scale; WAIS, Wechsler adult intelligence scale; CVLT, continous verbal learning task ; CPT, continuous performance test ; PSQI, Pittsburgh sleep quality index ; BIS, Barratt impulsivity scale ; BDHI, Burke-Durkee hostility inventory; AIM, affect intensity measure; ALS, affective liability scale; EQ-5D-5L, EuroQuol disability and living scale.

Annexe 3 : explorations génétiques préliminaires de la voie des neurotrophines dans les tentatives de suicide

Sélection des gènes sur la base de données Kegg Pathways

Figure 6: voie des neurotrophines d'après KEGG Pathways



Résultats d'une étude d'association voie des neurotrophines / tentative de suicide sur 283 participants de l'échantillon 'addiction'

Tableau 13: associations significatives (p brute) entre la voie des neurotrophines et les TS avec une fréquence d'allèle mineur minimale fixée à 25%.

Chromosome	Gène	SNV	OR	Valeurs nominales de p	
				Brute	FDR-BH
15	<i>NTRK3</i>	rs9806762	0.42	0.000381613	0.09847036
15	<i>NTRK3</i>	rs1104765	0.37	0.000428132	0.09847036
15	<i>NTRK3</i>	rs12148845	0.40	0.000961115	0.14737097
1	<i>RAP1A</i>	rs2477429	2.01	0.00426818	0.24226544
4	<i>MAPK10</i>	rs10213444	0.48	0.00526664	0.24226544
4	<i>MAPK10</i>	rs13132206	0.45	0.0025904	0.24226544
12	<i>PTPN11</i>	rs11066301	0.55	0.00273816	0.24226544
15	<i>NTRK3</i>	rs3784413	1.89	0.00419842	0.24226544
18	<i>BCL2</i>	rs12457700	2.00	0.00455352	0.24226544
7	<i>CAMK2B</i>	rs2075074	1.80	0.00712617	0.28470749
11	<i>BDNF</i>	rs7934165	1.76	0.00779939	0.28470749
11	<i>BAD</i>	rs11231741	1.87	0.00881086	0.28470749
12	<i>SH2B3</i>	rs3184504	0.59	0.00897212	0.28470749
15	<i>MAP2K5</i>	rs4776970	0.56	0.00928394	0.28470749
1	<i>RAP1A</i>	rs10857898	0.57	0.012419	0.336007
6	<i>FOXO3</i>	kgp8427517*	1.72	0.0131481	0.336007
11	<i>BDNF-AS</i>	rs10835210	1.71	0.0119715	0.336007
15	<i>NTRK3</i>	rs8035239	0.61	0.0164605	0.3785915
15	<i>NTRK3</i>	exm2252357*	0.60	0.0162624	0.3785915
6	<i>RPS6KA2</i>	rs656938	1.66	0.0175863	0.38522371
1	<i>RAP1A</i>	rs480578	1.71	0.0217192	0.442256
15	<i>NTRK3</i>	rs11073767	0.61	0.0221128	0.442256
15	<i>NTRK3</i>	rs4887381	0.57	0.0235501	0.45137692
15	<i>MAP2K5</i>	rs997295	0.61	0.0259511	0.47750024
18	<i>BCL2</i>	rs8098848	1.67	0.0304981	0.53958177
10	<i>MAPK8</i>	rs2698761	0.62	0.0320985	0.54686333
4	<i>MAPK10</i>	rs6823664	1.54	0.0366035	0.60134321
1	<i>ADORA3</i>	rs2364815	0.60	0.0381333	0.60307993
19	<i>MAP2K7</i>	rs4804833	0.63	0.0393313	0.60307993
1	<i>TP73</i>	rs3819967	1.60	0.0478686	0.67302321
15	<i>NTRK3</i>	rs3825885	0.63	0.0482417	0.67302321
5	<i>CAMK4</i>	rs1551565	0.62	0.0482821	0.67302321

*SNV non répertorié dans la base de données dbSNP, v.150 (366)

Tableau 14 : analyse par gène de la voie des neurotrophines et ses associations aux TS

<i>Gène</i>	<i>Nombre de SNV</i>	<i>Nombre d'associations significatives passant le critère de déséquilibre de liaison fixé à 50%</i>	<i>valeur de p brute</i>	<i>SNV</i>	<i>FDR-BH</i>
<i>BCL2</i>	8	1	0.2364	rs12457700	0.250306
<i>BDNF</i>	2	1	0.0144	rs7934165	0.043457
<i>BDNF-AS</i>	1	1	0.0126	rs10835210	0.043457
<i>CAMK2B</i>	6	1	0.1105	rs2075074	0.13728
<i>FOXO3</i>	6	1	0.07099	kgp8427517*	0.106485
<i>IRAK2</i>	11	1	0.1964	rs11465897	0.22095
<i>MAP2K5</i>	13	1	0.0169	rs4776970	0.043457
<i>MAP2K7</i>	1	1	0.029	rs4804833	0.0638
<i>MAPK10</i>	19	2	0.041	rs13132206 rs10213444	0.0738
<i>MAPK8</i>	3	1	0.0469	rs2698761	0.076745
<i>MAPK9</i>	4	1	0.1144	rs1127575	0.13728
<i>NTRK2</i>	20	1	0.4623	rs10868241	0.4623
<i>NTRK3</i>	28	4	0.0319	rs1104765 rs3784413 exm2252357* rs4887381	0.0638
<i>PTPN11</i>	1	1	0.0028	rs11066301	0.043457
<i>RAP1A</i>	5	1	0.0145	rs2477429	0.043457
<i>RPS6KA2</i>	48	1	0.0122	rs656938	0.043457
<i>SH2B3</i>	2	1	0.007299	rs3184504	0.043457
<i>ZNF274</i>	3	1	0.09649	rs7256349	0.133602

*SNV non répertorié dans la base de données dbSNP, v.150 (366)

Références

1. Government of Canada CI of HR. What a Difference Sex and Gender Make: A Gender, Sex and Health Research Casebook - CIHR [Internet]. 2012 janv [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/44734.html>
2. Sheehan L, Dubke R, Corrigan PW. The specificity of public stigma: A comparison of suicide and depression-related stigma. *Psychiatry Res.* 8 juin 2017;256:40- 5.
3. Erlangsen A, Runeson B, Bolton JM, Wilcox HC, Forman JL, Krogh J, et al. Association Between Spousal Suicide and Mental, Physical, and Social Health Outcomes: A Longitudinal and Nationwide Register-Based Study. *JAMA Psychiatry.* 1 mai 2017;74(5):456- 64.
4. Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR, Bentley KH, Kleiman EM, Huang X, et al. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analysis of 50 years of research. *Psychological Bulletin.* 2017;143(2):187- 232.
5. World Health Organization. Prévention du suicide: l'état d'urgence mondial. Place of publication not identified: World Health Organization; 2015.
6. Onyeka IN, Beynon CM, Vohlonen I, Tiihonen J, Föhr J, Ronkainen K, et al. Potential Years of Life Lost Due to Premature Mortality Among Treatment-Seeking Illicit Drug Users in Finland. *J Community Health.* déc 2015;40(6):1099- 106.
7. Szerman N, Lopez-Castroman J, Arias F, Morant C, Babín F, Mesías B, et al. Dual diagnosis and suicide risk in a Spanish outpatient sample. *Subst Use Misuse.* mars 2012;47(4):383- 9.
8. Poorolajal J, Darvishi N. Smoking and Suicide: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(7):e0156348.
9. Darvishi N, Farhadi M, Haghtalab T, Poorolajal J. Alcohol-related risk of suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0126870.
10. Poorolajal J, Haghtalab T, Farhadi M, Darvishi N. Substance use disorder and risk of suicidal ideation, suicide attempt and suicide death: a meta-analysis. *J Public Health (Oxf).* sept 2016;38(3):e282- 91.
11. Østergaard MLD, Nordentoft M, Hjorthøj C. Associations between substance use disorders and suicide or suicide attempts in people with mental illness: a Danish nationwide, prospective, register-based study of patients diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, unipolar depression or personality disorder. *Addiction.* juill 2017;112(7):1250- 9.
12. Darke S, Ross J. Suicide among heroin users: rates, risk factors and methods. *Addiction.* nov 2002;97(11):1383- 94.

13. Pan C-H, Jhong J-R, Tsai S-Y, Lin S-K, Chen C-C, Kuo C-J. Excessive suicide mortality and risk factors for suicide among patients with heroin dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1 déc 2014;145:224- 30.
14. Kovess-Masfety V, Boyd A, Haro JM, Bruffaerts R, Villagut G, Lépine JP, et al. High and low suicidality in Europe: a fine-grained comparison of France and Spain within the ESEMeD surveys. *J Affect Disord.* sept 2011;133(1- 2):247- 56.
15. Goodfellow B, K?lves K, de Leo D. Contemporary Nomenclatures of Suicidal Behaviors: A Systematic Literature Review. *Suicide and Life-Threatening Behavior* [Internet]. 9 mai 2017 [cité 30 juin 2017]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/sltb.12354>
16. Meyer RE, Salzman C, Youngstrom EA, Clayton PJ, Goodwin FK, Mann JJ, et al. Suicidality and risk of suicide--definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a consensus statement. *J Clin Psychiatry.* août 2010;71(8):e1- 21.
17. Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): Classification of Suicidal Events in the FDA's Pediatric Suicidal Risk Analysis of Antidepressants. *AJP.* 1 juill 2007;164(7):1035- 43.
18. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge [Internet]. 2000 [cité 30 juin 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_271964/fr/la-crise-suicidaire-reconnaitre-et-prendre-en-charge
19. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Patients With Suicidal Behaviors [Internet]. Washington, D.C.; 2010 [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/suicide.pdf
20. Vijayakumar L, Phillips MR, Silverman MM, Gunnell D, Carli V. Suicide. In: Patel V, Chisholm D, Dua T, Laxminarayan R, Medina-Mora ME, éditeurs. *Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 4)* [Internet]. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2016 [cité 30 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361942/>
21. Balaguer A, Monforte-Royo C, Porta-Sales J, Alonso-Babarro A, Altisent R, Aradilla-Herrero A, et al. An International Consensus Definition of the Wish to Hasten Death and Its Related Factors. *PLOS ONE.* 4 janv 2016;11(1):e0146184.
22. Lopez-Castroman J, Nogue E, Guillaume S, Picot MC, Courtet P. Clustering Suicide Attempters: Impulsive-Ambivalent, Well-Planned, or Frequent. *J Clin Psychiatry.* juin 2016;77(6 (supplément)):711- 8.
23. Lee K, Lee H-K, Kim SH. Temperament and character profile of college students who have suicidal ideas or have attempted suicide. *J Affect Disord.* 13 juin 2017;221:198- 204.
24. Perroud N, Uher R, Marusic A, Rietschel M, Mors O, Henigsberg N, et al. Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-

- based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Med.* 15 oct 2009;7:60.
25. Hallgren KA, Ries RK, Atkins DC, Bumgardner K, Roy-Byrne P. Prediction of Suicide Ideation and Attempt Among Substance-Using Patients in Primary Care. *J Am Board Fam Med.* avr 2017;30(2):150- 60.
 26. Manning V, Koh PK, Yang Y, Ng A, Guo S, Kandasami G, et al. Suicidal ideation and lifetime attempts in substance and gambling disorders. *Psychiatry Res.* 28 févr 2015;225(3):706- 9.
 27. Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Isometsä ET. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry.* nov 2005;66(11):1456- 62.
 28. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Alonso J, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *The British Journal of Psychiatry.* 1 févr 2008;192(2):98- 105.
 29. Beautrais AL. Suicides and serious suicide attempts: two populations or one? *Psychol Med.* juill 2001;31(5):837- 45.
 30. Clayden RC, Zaruk A, Meyre D, Thabane L, Samaan Z. The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2012;2:e166.
 31. Giner L, Jaussent I, Olié E, Béziat S, Guillaume S, Baca-Garcia E, et al. Violent and serious suicide attempters: one step closer to suicide? *J Clin Psychiatry.* mars 2014;75(3):e191-197.
 32. van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry.* juin 2014;1(1):63- 72.
 33. Lopez-Castroman J, Perez-Rodriguez M de las M, Jaussent I, Alegria AA, Artes-Rodriguez A, Freed P, et al. Distinguishing the relevant features of frequent suicide attempters. *Journal of Psychiatric Research.* mai 2011;45(5):619- 25.
 34. Monnin J, Thiemard E, Vandiel P, Nicolier M, Tio G, Courtet P, et al. Sociodemographic and psychopathological risk factors in repeated suicide attempts: gender differences in a prospective study. *J Affect Disord.* janv 2012;136(1- 2):35- 43.
 35. Eikelenboom M, Smit JH, Beekman ATF, Kerkhof AJFM, Penninx BWJH. Reporting suicide attempts: consistency and its determinants in a large mental health study. *Int J Methods Psychiatr Res.* juin 2014;23(2):257- 66.
 36. Hom MA, Joiner TE, Bernert RA. Limitations of a single-item assessment of suicide attempt history: Implications for standardized suicide risk assessment. *Psychol Assess.* août 2016;28(8):1026- 30.
 37. Millner AJ, Lee MD, Nock MK. Single-Item Measurement of Suicidal Behaviors: Validity and Consequences of Misclassification. *PLOS ONE.* 23 oct 2015;10(10):e0141606.

38. Large M, Kaneson M, Myles N, Myles H, Gunaratne P, Ryan C. Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies of Suicide Risk Assessment among Psychiatric Patients: Heterogeneity in Results and Lack of Improvement over Time. DeLuca V, éditeur. PLOS ONE. 10 juin 2016;11(6):e0156322.
39. Oquendo MA. Subtyping Suicidal Behavior: A Strategy for Identifying Phenotypes That May More Tractably Yield Molecular Underpinnings. *J Clin Psychiatry*. 22 juin 2016;77(6):813- 4.
40. Taboulet P, Cariou A, Berdeaux A, Bismuth C. Pathophysiology and management of self-poisoning with beta-blockers. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31(4):531- 51.
41. Mehlum L, Jørgensen T, Diep LM, Nrugham L. Is Organizational Change Associated With Increased Rates of Readmission to General Hospital in Suicide Attempters? A 10-Year Prospective Catchment Area Study. *Archives of Suicide Research*. 30 avr 2010;14(2):171- 81.
42. Routhier D, Leduc N, Lesage A, Benigeri M. Service utilization by hospitalized suicide attempters with schizophrenia or depression in Montreal. *Psychiatr Serv*. avr 2012;63(4):364- 9.
43. Levi-Belz Y, Beautrais A. Serious Suicide Attempts. *Crisis*. juill 2016;37(4):299- 309.
44. Oquendo MA, Kamali M, Ellis SP, Grunebaum MF, Malone KM, Brodsky BS, et al. Adequacy of antidepressant treatment after discharge and the occurrence of suicidal acts in major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry*. oct 2002;159(10):1746- 51.
45. Brådvik L, Berglund M. Repetition of suicide attempts across episodes of severe depression. Behavioural sensitisation found in suicide group but not in controls. *BMC Psychiatry*. 7 janv 2011;11:5.
46. Pettit JW, Joiner TE, Rudd MD. Kindling and behavioral sensitization: are they relevant to recurrent suicide attempts? *J Affect Disord*. déc 2004;83(2- 3):249- 52.
47. Christiansen E, Jensen BF. Risk of repetition of suicide attempt, suicide or all deaths after an episode of attempted suicide: a register-based survival analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. mars 2007;41(3):257- 65.
48. Sher L, Grunebaum MF, Burke AK, Chaudhury S, Mann JJ, Oquendo MA. Depressed Multiple-Suicide-Attempters - A High-Risk Phenotype. *Crisis*. 15 sept 2017;1- 9.
49. Hart SR, Musci RJ, Ialongo N, Ballard ED, Wilcox HC. Demographic and clinical characteristics of consistent and inconsistent longitudinal reporters of lifetime suicide attempts in adolescence through young adulthood. *Depress Anxiety*. oct 2013;30(10):997- 1004.
50. Forman EM, Berk MS, Henriques GR, Brown GK, Beck AT. History of multiple suicide attempts as a behavioral marker of severe psychopathology. *Am J Psychiatry*. mars 2004;161(3):437- 43.
51. Choi KH, Wang S-M, Yeon B, Suh S-Y, Oh Y, Lee H-K, et al. Risk and protective factors predicting multiple suicide attempts. *Psychiatry Res*. 30 déc 2013;210(3):957- 61.

52. Rudd MD, Joiner T, Rajab MH. Relationships among suicide ideators, attempters, and multiple attempters in a young-adult sample. *J Abnorm Psychol.* nov 1996;105(4):541- 50.
53. Boisseau CL, Yen S, Markowitz JC, Grilo CM, Sanislow CA, Shea MT, et al. Individuals with single versus multiple suicide attempts over 10years of prospective follow-up. *Comprehensive Psychiatry.* avr 2013;54(3):238- 42.
54. Yuodelis-Flores C, Ries RK. Addiction and suicide: A review. *Am J Addict.* mars 2015;24(2):98- 104.
55. Christiansen E, Jensen BF. A nested case-control study of the risk of suicide attempts after discharge from psychiatric care: the role of co-morbid substance use disorder. *Nord J Psychiatry.* 2009;63(2):132- 9.
56. Lopez-Castroman J, Cerrato L, Beziat S, Jaussent I, Guillaume S, Courtet P. Heavy tobacco dependence in suicide attempters making recurrent and medically serious attempts. *Drug Alcohol Depend.* 1 mars 2016;160:177- 82.
57. Goodman A. Addiction: definition and implications. *British Journal of Addiction.* 1 nov 1990;85(11):1403- 8.
58. Dugarin J, Nominé P. Toxicomanie : historique et classifications. *Histoire, économie et société.* 1988;7(4):549- 86.
59. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science.* 3 oct 1997;278(5335):52- 8.
60. Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes PRA. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci.* mai 2015;16(5):305- 12.
61. Badiani A, Belin D, Epstein D, Calu D, Shaham Y. Opiate versus psychostimulant addiction: the differences do matter. *Nat Rev Neurosci.* 05 2011;12(11):685- 700.
62. Redish AD, Jensen S, Johnson A. A unified framework for addiction: vulnerabilities in the decision process. *Behav Brain Sci.* août 2008;31(4):415-437; discussion 437-487.
63. Shmulewitz D, Greene ER, Hasin D. Commonalities and Differences Across Substance Use Disorders: Phenomenological and Epidemiological Aspects. *Alcohol Clin Exp Res.* oct 2015;39(10):1878- 900.
64. Smith RJ, Laiks LS. Behavioral and neural mechanisms underlying habitual and compulsive drug seeking. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 5 sept 2017;
65. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci.* 20 oct 2011;12(11):652- 69.
66. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.).* Washington, DC; 2000.
67. Organisation mondiale de la santé. *CIM-10 : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, dixième révision. Vol. 2.* Genève: OMS; 1994.

68. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition. Washington, D.C.: American Psychiatric Press; 2013.
69. WHO. WHO | ATLAS 2010: First global report on substance use disorders launched [Internet]. WHO. 2010 [cité 6 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/substance_abuse/publications/Media/en/
70. Humphreys K, Malenka RC, Knutson B, MacCoun RJ. Brains, environments, and policy responses to addiction. *Science*. 23 juin 2017;356(6344):1237- 8.
71. Hu M-C, Davies M, Kandel DB. Epidemiology and Correlates of Daily Smoking and Nicotine Dependence Among Young Adults in the United States. *Am J Public Health*. févr 2006;96(2):299- 308.
72. Buckley PF. Prevalence and consequences of the dual diagnosis of substance abuse and severe mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 7:5- 9.
73. Kessler RC. The epidemiology of dual diagnosis. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2004;56(10):730- 7.
74. EMCDDA. France, Country Drug Report 2017 | www.emcdda.europa.eu [Internet]. 2017 [cité 11 août 2017]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/country-drug-reports/2017/france>
75. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *Encephale*. avr 2005;31(2):182- 94.
76. Guignard R, Wilquin J-L, Richard J-B, Beck F. Tobacco smoking surveillance: is quota sampling an efficient tool for monitoring national trends? A comparison with a random cross-sectional survey. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e78372.
77. ANSM. Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2014 [cité 22 août 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>
78. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment- A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend*. 1 mai 2017;174:58- 64.
79. Morel A, Grall-Bronnec M, Bulteau S, Chauvin-Grellet P, Gailledrat L, Pinot ML, et al. Benzodiazepine dependence in subjects with alcohol use disorders: what prevalence? *Expert Opin Drug Saf*. oct 2016;15(10):1313- 9.
80. Etain B, Lajnef M, Henry C, Aubin V, Azorin JM, Bellivier F, et al. Childhood trauma, dimensions of psychopathology and the clinical expression of bipolar disorders: A pathway analysis. *J Psychiatr Res*. 29 juill 2017;95:37- 45.

81. Daigre C, Grau-López L, Rodríguez-Cintas L, Ros-Cucurull E, Sorribes-Puertas M, Esculies O, et al. The role of dual diagnosis in health-related quality of life among treatment-seeking patients in Spain. *Qual Life Res.* 7 août 2017;
82. Bagge CL, Borges G. Acute Substance Use as a Warning Sign for Suicide Attempts: A Case-Crossover Examination of the 48 Hours Prior to a Recent Suicide Attempt. *J Clin Psychiatry.* 31 janv 2017;
83. Borges G, Bagge CL, Cherpitel CJ, Conner KR, Orozco R, Rossow I. A meta-analysis of acute use of alcohol and the risk of suicide attempt. *Psychol Med.* avr 2017;47(5):949- 57.
84. Lejoyeux M, Gastal D, Bergeret A, Casalino E, Lequen V, Guillermet S. Alcohol use disorders among patients examined in emergency departments after a suicide attempt. *Eur Addict Res.* 2012;18(1):26- 33.
85. Simon RI, Hales RE. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Suicide Assessment and Management.* American Psychiatric Pub; 2012. 772 p.
86. Sofuoglu M, Dudish-Poulsen S, Brown SB, Hatsukami DK. Association of cocaine withdrawal symptoms with more severe dependence and enhanced subjective response to cocaine. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2003;69(3):273- 82.
87. Roy A, Gorodetsky E, Yuan Q, Goldman D, Enoch M-A. Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide. *Neuropsychopharmacology.* juill 2010;35(8):1674- 83.
88. Roy A, Hodgkinson CA, DeLuca V, Goldman D, Enoch M-A. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. *J Psychiatr Res.* janv 2012;46(1):72- 9.
89. Fink LA, Bernstein D, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M. Initial reliability and validity of the childhood trauma interview: a new multidimensional measure of childhood interpersonal trauma. *Am J Psychiatry.* sept 1995;152(9):1329- 35.
90. Daigre C, Rodríguez-Cintas L, Tarifa N, Rodríguez-Martos L, Grau-López L, Berenguer M, et al. History of sexual, emotional or physical abuse and psychiatric comorbidity in substance-dependent patients. *Psychiatry Res.* 30 oct 2015;229(3):743- 9.
91. Marshall BDL, Galea S, Wood E, Kerr T. Longitudinal Associations Between Types of Childhood Trauma and Suicidal Behavior Among Substance Users: A Cohort Study. *Am J Public Health.* 18 juill 2013;103(9):e69- 75.
92. Ickick R, Lauer S, Romo L, Dupuy G, Lépine J-P, Vorspan F. Dysfunctional parental styles perceived during childhood in outpatients with substance use disorders. *Psychiatry Res.* 15 déc 2013;210(2):522- 8.
93. Parker G, Roussos J, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP. The development of a refined measure of dysfunctional parenting and assessment of its relevance in patients with affective disorders. *Psychol Med.* sept 1997;27(5):1193- 203.
94. Hoertel N, Franco S, Wall MM, Oquendo MA, Kerridge BT, Limosin F, et al. Mental disorders and risk of suicide attempt: a national prospective study. *Mol Psychiatry.* juin 2015;20(6):718- 26.

95. Nordmann S, Vilotitch A, Lions C, Michel L, Mora M, Spire B, et al. Pain in methadone patients: Time to address undertreatment and suicide risk (ANRS-Methaville trial). *PLOS ONE*. mai 2017;12(5):e0176288.
96. Michel L, Lions C, Maradan G, Mora M, Marcellin F, Morel A, et al. Suicidal risk among patients enrolled in methadone maintenance treatment: HCV status and implications for suicide prevention (ANRS Methaville). *Compr Psychiatry*. oct 2015;62:123- 31.
97. Walter KN, Petry NM. Lifetime suicide attempt history, quality of life, and objective functioning among HIV/AIDS patients with alcohol and illicit substance use disorders. *Int J STD AIDS*. mai 2016;27(6):476- 85.
98. Zatzick DF, Rowhani-Rahbar A, Wang J, Russo J, Darnell D, Ingraham L, et al. The Cumulative Burden of Mental, Substance Use, and General Medical Disorders and Rehospitalization and Mortality After an Injury. *Psychiatr Serv*. 1 juin 2017;68(6):596- 602.
99. Levi-Belz Y, Gvion Y, Grisaru S, Apter A. When the Pain Becomes Unbearable: Case-Control Study of Mental Pain Characteristics Among Medically Serious Suicide Attempters. *Arch Suicide Res*. 8 août 2017;
100. Oquendo MA, Perez-Rodriguez MM, Poh E, Sullivan G, Burke AK, Sublette ME, et al. Life events: a complex role in the timing of suicidal behavior among depressed patients. *Mol Psychiatry*. août 2014;19(8):902- 9.
101. Lavania S, Ram D, Praharaj SK, Khan AH, Pattojoshi A. Deliberate self-harm in nondepressed substance-dependent patients. *J Addict Med*. déc 2012;6(4):247- 52.
102. Riedi G, Mathur A, Séguin M, Bousquet B, Czaplá P, Charpentier S, et al. Alcohol and repeated deliberate self-harm: preliminary results of the French cohort study of risk for repeated incomplete suicides. *Crisis*. 2012;33(6):358- 63.
103. Trout ZM, Hernandez EM, Kleiman EM, Liu RT. Prospective prediction of first lifetime suicide attempts in a multi-site study of substance users. *Journal of Psychiatric Research*. janv 2017;84:35- 40.
104. Cheek SM, Nestor BA, Liu RT. Substance use and suicidality: specificity of substance use by injection to suicide attempts in a nationally representative sample of adults with major depression. *Depress Anxiety*. juin 2016;33(6):541- 8.
105. Halpern SC, Scherer JN, Roglio V, Faller S, Sordi A, Ornell F, et al. [Clinical and social vulnerabilities in crack users according to housing status: a multicenter study in six Brazilian state capitals]. *Cad Saude Publica*. 3 juill 2017;33(6):e00037517.
106. Mergl R, Koburger N, Heinrichs K, Székely A, Tóth MD, Coyne J, et al. What Are Reasons for the Large Gender Differences in the Lethality of Suicidal Acts? An Epidemiological Analysis in Four European Countries. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0129062.
107. Anestis MD, Gratz KL, Bagge CL, Tull MT. The interactive role of distress tolerance and borderline personality disorder in suicide attempts among substance users in residential treatment. *Comprehensive Psychiatry*. 1 nov 2012;53(8):1208- 16.

108. Borges G, Cherpitel CJ, Orozco R, Ye Y, Monteiro M, Hao W, et al. A dose-response estimate for acute alcohol use and risk of suicide attempt. *Addict Biol.* 10 août 2016;
109. Klimkiewicz A, Ilgen MA, Bohnert ASB, Jakubczyk A, Wojnar M, Brower KJ. Suicide attempts during heavy drinking episodes among individuals entering alcohol treatment in Warsaw, Poland. *Alcohol Alcohol.* oct 2012;47(5):571- 6.
110. Conner KR, Beautrais AL, Conwell Y. Risk factors for suicide and medically serious suicide attempts among alcoholics: analyses of Canterbury Suicide Project data. *J Stud Alcohol.* juill 2003;64(4):551- 4.
111. Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 févr 2005;133C(1):13- 24.
112. Kim CD, Seguin M, Therrien N, Riopel G, Chawky N, Lesage AD, et al. Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am J Psychiatry.* mai 2005;162(5):1017- 9.
113. Tidemalm D, Runeson B, Waern M, Frisell T, Carlström E, Lichtenstein P, et al. Familial clustering of suicide risk: a total population study of 11.4 million individuals. *Psychol Med.* déc 2011;41(12):2527- 34.
114. Pedersen NL, Fiske A. Genetic influences on suicide and nonfatal suicidal behavior: twin study findings. *Eur Psychiatry.* juin 2010;25(5):264- 7.
115. Fu Q, Heath AC, Bucholz KK, Nelson EC, Glowinski AL, Goldberg J, et al. A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychol Med.* janv 2002;32(1):11- 24.
116. Stein MB, Ware EB, Mitchell C, Chen C-Y, Borja S, Cai T, et al. Genomewide association studies of suicide attempts in US soldiers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 13 sept 2017;
117. Sham PC, Purcell SM. Statistical power and significance testing in large-scale genetic studies. *Nat Rev Genet.* mai 2014;15(5):335- 46.
118. Perlis RH, Huang J, Purcell S, Fava M, Rush AJ, Sullivan PF, et al. Genome-wide association study of suicide attempts in mood disorder patients. *Am J Psychiatry.* déc 2010;167(12):1499- 507.
119. Willour VL, Seifuddin F, Mahon PB, Jancic D, Pirooznia M, Steele J, et al. A genome-wide association study of attempted suicide. *Mol Psychiatry.* avr 2012;17(4):433- 44.
120. Li J, Yoshikawa A, Meltzer HY. Replication of rs300774, a genetic biomarker near ACP1, associated with suicide attempts in patients with schizophrenia: Relation to brain cholesterol biosynthesis. *J Psychiatr Res.* 16 juin 2017;94:54- 61.
121. O'Connor DB, Green JA, Ferguson E, O'Carroll RE, O'Connor RC. Cortisol reactivity and suicidal behavior: Investigating the role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in suicide attempters and ideators. *Psychoneuroendocrinology.* janv 2017;75:183- 91.

122. Laje G, Allen AS, Akula N, Manji H, John Rush A, McMahon FJ. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenet Genomics*. sept 2009;19(9):666- 74.
123. Gelernter J. Genetics of Complex Traits in Psychiatry. *Biological Psychiatry*. 1 janv 2015;77(1):36- 42.
124. Sokolowski M, Wasserman J, Wasserman D. Rare CNVs in Suicide Attempt include Schizophrenia-Associated Loci and Neurodevelopmental Genes: A Pilot Genome-Wide and Family-Based Study. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0168531.
125. Tombácz D, Maróti Z, Kalmár T, Csabai Z, Balázs Z, Takahashi S, et al. High-Coverage Whole-Exome Sequencing Identifies Candidate Genes for Suicide in Victims with Major Depressive Disorder. *Sci Rep*. 2 août 2017;7(1):7106.
126. Courtet P, Gottesman II, Jollant F, Gould TD. The neuroscience of suicidal behaviors: what can we expect from endophenotype strategies? *Transl Psychiatry*. 2011;1.
127. Dombrovski AY, Hallquist MN. The decision neuroscience perspective on suicidal behavior: evidence and hypotheses. *Curr Opin Psychiatry*. janv 2017;30(1):7- 14.
128. Jollant F, Buresi C, Guillaume S, Jaussent I, Bellivier F, Leboyer M, et al. The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 juill 2007;144B(5):615- 24.
129. Richard-Devantoy S, Olié E, Guillaume S, Courtet P. Decision-making in unipolar or bipolar suicide attempters. *J Affect Disord*. 15 janv 2016;190:128- 36.
130. Baud P, Perroud N, Courtet P, Jaussent I, Relecom C, Jollant F, et al. Modulation of anger control in suicide attempters by TPH-1. *Genes Brain Behav*. févr 2009;8(1):97- 100.
131. Niculescu AB, Levey DF, Phalen PL, Le-Niculescu H, Dainton HD, Jain N, et al. Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Mol Psychiatry*. nov 2015;20(11):1266- 85.
132. Lutz P-E, Mechawar N, Turecki G. Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Mol Psychiatry*. oct 2017;22(10):1395- 412.
133. Agrawal A, Tillman R, Gruzca RA, Nelson EC, McCutcheon VV, Few L, et al. Reciprocal relationships between substance use and disorders and suicidal ideation and suicide attempts in the Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism. *J Affect Disord*. 15 avr 2017;213:96- 104.
134. Schwantes-An T-H, Zhang J, Chen L-S, Hartz SM, Culverhouse RC, Chen X, et al. Association of the OPRM1 Variant rs1799971 (A118G) with Non-Specific Liability to Substance Dependence in a Collaborative de novo Meta-Analysis of European-Ancestry Cohorts. *Behav Genet*. mars 2016;46(2):151- 69.
135. McHugh RK, Votaw VR, Barlow DH, Fitzmaurice GM, Greenfield SF, Weiss RD. Development of an integrated cognitive behavioral therapy for anxiety and opioid use disorder: Study protocol and methods. *Contemp Clin Trials*. sept 2017;60:105- 12.

136. Torrens M, Rossi PC, Martinez-Riera R, Martinez-Sanvisens D, Bulbena A. Psychiatric co-morbidity and substance use disorders: treatment in parallel systems or in one integrated system? *Subst Use Misuse*. juill 2012;47(8- 9):1005- 14.
137. Ministère de la Santé. CIRCULAIRE N°DGS/MC2/2008/79 du 28 février 2008 relative à la mise en place des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et à la mise en place des schémas régionaux médico-sociaux d'addictologie [Internet]. 2008. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/08_79t0.pdf
138. Marie-Claire C, Crettol S, Cagnard N, Bloch V, Mouly S, Laplanche J-L, et al. Variability of response to methadone: genome-wide DNA methylation analysis in two independent cohorts. *Epigenomics*. févr 2016;8(2):181- 95.
139. Mouly S, Bloch V, Peoc'h K, Houze P, Labat L, Ksouda K, et al. Methadone dose in heroin-dependent patients: role of clinical factors, comediations, genetic polymorphisms and enzyme activity. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2015;79(6):967- 77.
140. Brousse G, Vorspan F, Ksouda K, Bloch V, Peoc'h K, Laplanche JL, et al. Could the inter-individual variability in cocaine-induced psychotic effects influence the development of cocaine addiction? Towards a new pharmacogenetic approach to addictions. *Med Hypotheses*. déc 2010;75(6):600- 4.
141. Karsinti E, Jarroir M, Zerdazi E-H, Bloch V, Dupuy G, Belforte B, et al. Childhood trauma are not associated with the intensity of transient cocaine induced psychotic symptoms. *Psychiatry Res*. 30 août 2015;228(3):941- 4.
142. Ashery RS, McAuliffe WE. Implementation issues and techniques in randomized trials of outpatient psychosocial treatments for drug abusers: recruitment of subjects. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1992;18(3):305- 29.
143. Hajj A, Peoc'h K, Ksouda K, Vorspan F, Callebert J, Declèves X, et al. How to obtain DNA from injection drug users? *Clin Chem Lab Med*. août 2011;49(8):1391- 2.
144. Saccone NL, Saccone SF, Goate AM, Grucza RA, Hinrichs AL, Rice JP, et al. In search of causal variants: refining disease association signals using cross-population contrasts. *BMC Genetics*. 29 août 2008;9(1):58.
145. Gelernter J, Sherva R, Koesterer R, Almasy L, Zhao H, Kranzler HR, et al. Genome-wide association study of cocaine dependence and related traits: FAM53B identified as a risk gene. *Mol Psychiatry*. juin 2014;19(6):717- 23.
146. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
147. Roy A. Risk factors for attempting suicide in heroin addicts. *Suicide Life Threat Behav*. août 2010;40(4):416- 20.
148. Preisig M, Fenton BT, Matthey M-L, Berney A, Ferrero F. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of the French version. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1999;249(4):174-179.

149. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). New York: Biometrics Research; 2002.
150. Arias AJ, Chan G, Gelernter J, Farrer L, Kranzler HR. Variation in OPRM1 and risk of suicidal behavior in drug-dependent individuals. *Am J Addict.* févr 2012;21(1):5- 10.
151. IBM corp. IBM SPSS Statistics for Mac OS, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.; 2011.
152. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters β -endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *PNAS.* 8 avr 1998;95(16):9608- 13.
153. Drakenberg K, Nikoshkov A, Horváth MC, Fagergren P, Gharibyan A, Saarelainen K, et al. μ Opioid receptor A118G polymorphism in association with striatal opioid neuropeptide gene expression in heroin abusers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 16 mai 2006;103(20):7883- 8.
154. Hishimoto A, Cui H, Mouri K, Nushida H, Ueno Y, Maeda K, et al. A functional polymorphism of the μ -opioid receptor gene is associated with completed suicides. *J Neural Transm.* 1 mars 2008;115(3):531- 6.
155. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci.* nov 2003;4(11):873- 84.
156. Topol EJ, Bousser M-G, Fox KAA, Creager MA, Despres J-P, Easton JD, et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 14 août 2010;376(9740):517- 23.
157. Zhang P-W, Ishiguro H, Ohtsuki T, Hess J, Carillo F, Walther D, et al. Human cannabinoid receptor 1: 5' exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Mol Psychiatry.* oct 2004;9(10):916- 31.
158. Herman AI, Kranzler HR, Cubells JF, Gelernter J, Covault J. Association study of the CNR1 gene exon 3 alternative promoter region polymorphisms and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 5 juill 2006;141B(5):499- 503.
159. Ickick R, Peoc'h K, Karsinti E, Ksouda K, Hajj A, Bloch V, et al. A cannabinoid receptor 1 polymorphism is protective against major depressive disorder in methadone-maintained outpatients. *Am J Addict.* oct 2015;24(7):613- 20.
160. Flint J, Munafò MR. Candidate and non-candidate genes in behavior genetics. *Current Opinion in Neurobiology.* 1 févr 2013;23(1):57- 61.
161. Tranchevent L-C, Capdevila FB, Nitsch D, De Moor B, De Causmaecker P, Moreau Y. A guide to web tools to prioritize candidate genes. *Brief Bioinformatics.* janv 2011;12(1):22- 32.
162. Chappell PB, Stewart M, Alphs L, DiCesare F, DuBrava S, Harkavy-Friedman J, et al. Assessment of Suicidal Ideation and Behavior: Report of the International Society for CNS Clinical Trials and Methodology Consensus Meeting. *J Clin Psychiatry.* juin 2017;78(6):e638- 47.

163. Chick J. Suicide, Self-Mutilation and Delirium Tremens. *Alcohol Alcohol*. 1 juill 2015;50(4):377- 8.
164. Vorspan F, Fortias M, Zerdazi E-H, Karsinti E, Bloch V, Lépine J-P, et al. Self-reported cue-induced physical symptoms of craving as an indicator of cocaine dependence. *Am J Addict*. déc 2015;24(8):740- 3.
165. Grucza RA, Plunk AD, Krauss MJ, Cavazos-Rehg PA, Deak J, Gebhardt K, et al. Probing the smoking-suicide association: do smoking policy interventions affect suicide risk? *Nicotine Tob Res*. nov 2014;16(11):1487- 94.
166. Ducasse D, Jaussent I, Guillaume S, Azorin JM, Bellivier F, Belzeaux R, et al. Increased risk of suicide attempt in bipolar patients with severe tobacco dependence. *J Affect Disord*. 1 sept 2015;183:113- 8.
167. Ashton H. The treatment of benzodiazepine dependence. *Addiction*. nov 1994;89(11):1535- 41.
168. Borland R, Yong H-H, O'Connor RJ, Hyland A, Thompson ME. The reliability and predictive validity of the Heaviness of Smoking Index and its two components: findings from the International Tobacco Control Four Country study. *Nicotine Tob Res*. oct 2010;12 Suppl:S45-50.
169. Schnoll RA, Goren A, Annunziata K, Suaya JA. The prevalence, predictors and associated health outcomes of high nicotine dependence using three measures among US smokers. *Addiction*. nov 2013;108(11):1989- 2000.
170. ANSM. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. 2006 [cité 29 août 2017]; Disponible sur: http://ansm.sante.bsonetwork.net/var/ansm_site/storage/original/application/9698d423c76ea69ed0a2678ff7a2b2b3.pdf
171. Collège National de Pharmacologie Médicale. Antipsychotiques : Les points essentiels [Internet]. 2017 [cité 29 août 2017]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
172. Flaudias V, Picot MC, Lopez-Castroman J, Llorca P-M, Schmitt A, Perriot J, et al. Executive Functions in Tobacco Dependence: Importance of Inhibitory Capacities. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150940.
173. Schneider B, Wetterling T, Georgi K, Bartusch B, Schnabel A, Blettner M. Smoking differently modifies suicide risk of affective disorders, substance use disorders, and social factors. *Journal of Affective Disorders*. janv 2009;112(1- 3):165- 73.
174. Darke S, Ross J, Williamson A, Mills KL, Havard A, Teesson M. Patterns and correlates of attempted suicide by heroin users over a 3-year period: Findings from the Australian treatment outcome study. *Drug and Alcohol Dependence*. 16 mars 2007;87(2):146- 52.
175. Mars B, Heron J, Kessler D, Davies NM, Martin RM, Thomas KH, et al. Influences on antidepressant prescribing trends in the UK: 1995-2011. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. févr 2017;52(2):193- 200.

176. Roncero C, Barral C, Rodríguez-Cintas L, Pérez-Pazos J, Martínez-Luna N, Casas M, et al. Psychiatric comorbidities in opioid-dependent patients undergoing a replacement therapy programme in Spain: The PROTEUS study. *Psychiatry Res.* 30 sept 2016;243:174- 81.
177. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med.* 15 2017;376(24):2399- 400.
178. Pagura J, Cox BJ, Sareen J, Enns MW. Factors associated with multiple versus single episode suicide attempts in the 1990-1992 and 2001-2003 United States national comorbidity surveys. *J Nerv Ment Dis.* nov 2008;196(11):806- 13.
179. Kochanski-Ruscio KM, Carreno-Ponce JT, DeYoung K, Grammer G, Ghahramanlou-Holloway M. Diagnostic and psychosocial differences in psychiatrically hospitalized military service members with single versus multiple suicide attempts. *Compr Psychiatry.* avr 2014;55(3):450- 6.
180. Maloney E, Degenhardt L, Darke S, Mattick RP, Nelson E. Suicidal behaviour and associated risk factors among opioid-dependent individuals: a case-control study. *Addiction.* 1 déc 2007;102(12):1933- 41.
181. Icick R, Karsinti E, Lépine J-P, Bloch V, Brousse G, Bellivier F, et al. Serious suicide attempts in outpatients with multiple substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence* [Internet]. 2017 [cité 28 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871617304787>
182. Olié E, Seyller M, Beziat S, Loftus J, Bellivier F, Bougerol T, et al. Clinical and neuropsychological characteristics of euthymic bipolar patients having a history of severe suicide attempt. *Acta Psychiatr Scand.* févr 2015;131(2):129- 38.
183. Lewsey JD, Thomson WM. The utility of the zero-inflated Poisson and zero-inflated negative binomial models: a case study of cross-sectional and longitudinal DMF data examining the effect of socio-economic status. *Community Dent Oral Epidemiol.* juin 2004;32(3):183- 9.
184. Bergmans Y, Links PS. Reducing potential risk factors for suicide-related behavior with a group intervention for clients with recurrent suicide-related behavior. *Ann Clin Psychiatry.* mars 2009;21(1):17- 25.
185. Roesch MR, Bryden DW, Cerri DH, Haney ZR, Schoenbaum G. Willingness to wait and altered encoding of time-discounted reward in the orbitofrontal cortex with normal aging. *J Neurosci.* 18 avr 2012;32(16):5525- 33.
186. Jones J, Sullivan PS. Age-dependent effects in the association between monetary delay discounting and risky sexual behavior. *Springerplus* [Internet]. 23 juin 2016 [cité 26 sept 2017];5(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919197/>
187. Aas M, Henry C, Bellivier F, Lajnef M, Gard S, Kahn J-P, et al. Affective lability mediates the association between childhood trauma and suicide attempts, mixed episodes and co-morbid anxiety disorders in bipolar disorders. *Psychol Med.* avr 2017;47(5):902- 12.

188. Ducasse D, Jaussent I, Guillaume S, Azorin JM, Bellivier F, Belzeaux R, et al. Affect lability predicts occurrence of suicidal ideation in bipolar patients: a two-year prospective study. *Acta Psychiatr Scand.* mai 2017;135(5):460- 9.
189. Christl B, Wittchen H-U, Pfister H, Lieb R, Bronisch T. The accuracy of prevalence estimations for suicide attempts. how reliably do adolescents and young adults report their suicide attempts? *Arch Suicide Res.* 2006;10(3):253- 63.
190. Stringer B, van Meijel B, Eikelenboom M, Koekkoek B, Licht CMM, Kerkhof AJFM, et al. Recurrent suicide attempts in patients with depressive and anxiety disorders: the role of borderline personality traits. *J Affect Disord.* oct 2013;151(1):23- 30.
191. Oh SH, Park KN, Jeong SH, Kim HJ, Lee CC. Deliberate self-poisoning: factors associated with recurrent self-poisoning. *Am J Emerg Med.* oct 2011;29(8):908- 12.
192. Thomson D, Berk M, Dodd S, Rapado-Castro M, Quirk SE, Ellegaard PK, et al. Tobacco use in bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 30 avr 2015;13(1):1- 11.
193. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HMX, Sitharthan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* déc 2016;206:331- 49.
194. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* févr 2015;17(1):1- 16.
195. Ickick R, Desage A, Gard S, Guillaume S, Lépine J-P, Bellivier F. Comorbid addiction in bipolar affective disorder. *Neuropsychiatry.* déc 2012;2(6):531- 41.
196. Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA.* 8 janv 2014;311(2):145- 54.
197. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* août 2001;3(4):181- 8.
198. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* mars 2001;158(3):420- 6.
199. Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, George TP, Rehm J. Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res.* 30 oct 2013;209(3):459- 65.
200. Zorrilla I, Aguado J, Haro JM, Barbeito S, López Zurbano S, Ortiz A, et al. Cannabis and bipolar disorder: does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes? *Acta Psychiatr Scand.* févr 2015;131(2):100- 10.
201. Agrawal A, Budney AJ, Lynskey MT. The co-occurring use and misuse of cannabis and tobacco: a review. *Addiction.* juill 2012;107(7):1221- 33.

202. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 13 mai 2017;389(10082):1885- 906.
203. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 13 févr 2014;348:g1151.
204. Scott J, Scott EM, Hermens DF, Naismith SL, Guastella AJ, White D, et al. Functional impairment in adolescents and young adults with emerging mood disorders. *Br J Psychiatry*. nov 2014;205(5):362- 8.
205. Peters EN, Schwartz RP, Wang S, O'Grady KE, Blanco C. Psychiatric, psychosocial, and physical health correlates of co-occurring cannabis use disorders and nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1 janv 2014;134:228- 34.
206. Berk M, Ng F, Wang WV, Calabrese JR, Mitchell PB, Malhi GS, et al. The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *J Affect Disord*. févr 2008;106(1- 2):153- 8.
207. Oliveira J, Hamdani N, Etain B, Bennabi M, Boukouaci W, Amokrane K, et al. Genetic association between a « standing » variant of NOD2 and bipolar disorder. *Immunobiology*. oct 2014;219(10):766- 71.
208. Aas M, Etain B, Bellivier F, Henry C, Lagerberg T, Ringen A, et al. Additive effects of childhood abuse and cannabis abuse on clinical expressions of bipolar disorders. *Psychol Med*. juin 2014;44(8):1653- 62.
209. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med*. mai 1996;26(3):477- 86.
210. IBM corp. IBM SPSS Statistics for Mac OS, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.; 2012.
211. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry*. déc 1998;155(12):1753- 5.
212. Neves FS, Malloy-Diniz LF, Barbosa IG, Brasil PM, Corrêa H. Bipolar disorder first episode and suicidal behavior: are there differences according to type of suicide attempt? *Rev Bras Psiquiatr*. juin 2009;31(2):114- 8.
213. Goldstein TR, Ha W, Axelson DA, Goldstein BI, Liao F, Gill MK, et al. Predictors of prospectively examined suicide attempts among youth with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. nov 2012;69(11):1113- 22.
214. Astuti Y, Wardhana A, Watkins J, Wulaningsih W, PILAR Research Network. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res*. oct 2017;158:480- 9.
215. Bevilacqua L, Carli V, Sarchiapone M, George DK, Goldman D, Roy A, et al. Interaction between FKBP5 and childhood trauma and risk of aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry*. janv 2012;69(1):62- 70.

216. Möhler E, Matheis V, Marysko M, Finke P, Kaufmann C, Cierpka M, et al. Complications during pregnancy, peri- and postnatal period in a sample of women with a history of child abuse. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* sept 2008;29(3):193- 8.
217. McClelland GH, Irwin JR, Disatnik D, Sivan L. Multicollinearity is a red herring in the search for moderator variables: A guide to interpreting moderated multiple regression models and a critique of Iacobucci, Schneider, Popovich, and Bakamitsos (2016). *Behav Res.* 1 févr 2017;49(1):394- 402.
218. R Development Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.* 2017.
219. Borges G, Bagge CL, Orozco R. A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord.* mai 2016;195:63- 74.
220. Leite RTP, Nogueira S de O, do Nascimento JPR, de Lima LS, da Nóbrega TB, Virgínio M da S, et al. The Use of Cannabis as a Predictor of Early Onset of Bipolar Disorder and Suicide Attempts. *Neural Plast.* 2015;2015:434127.
221. Lagerberg TV, Aminoff SR, Aas M, Bjella T, Henry C, Leboyer M, et al. Alcohol use disorders are associated with increased affective lability in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 15 janv 2017;208:316- 24.
222. Heffner JL, Anthenelli RM, Adler CM, Strakowski SM, Beavers J, DelBello MP. Prevalence and correlates of heavy smoking and nicotine dependence in adolescents with bipolar and cannabis use disorders. *Psychiatry Res.* 30 déc 2013;210(3):857- 62.
223. Dugas EN, Low NC, O'Loughlin EK, O'Loughlin JL. Recurrent suicidal ideation in young adults. *Can J Public Health.* 30 avr 2015;106(5):e303-307.
224. Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A Lifetime Prevalence of Comorbidity Between Bipolar Affective Disorder and Anxiety Disorders: A Meta-analysis of 52 Interview-based Studies of Psychiatric Population. *EBioMedicine.* oct 2015;2(10):1405- 19.
225. Evins AE, Korhonen T, Kinnunen TH, Kaprio J. Prospective association between tobacco smoking and death by suicide: a competing risks hazard analysis in a large twin cohort with 35-year follow-up. *Psychol Med.* sept 2017;47(12):2143- 54.
226. Ostacher MJ, Lebeau RT, Perlis RH, Nierenberg AA, Lund HG, Moshier SJ, et al. Cigarette smoking is associated with suicidality in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* nov 2009;11(7):766- 71.
227. Slomka JM, Piette JD, Post EP, Krein SL, Lai Z, Goodrich DE, et al. Mood disorder symptoms and elevated cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* mai 2012;138(3):405- 8.
228. Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DJ, Allen MH, Wisniewski SR, Zhang H, et al. Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Gen Hosp Psychiatry.* oct 2005;27(5):321- 8.
229. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA.* 22 nov 2000;284(20):2606- 10.

230. McClave AK, McKnight-Eily LR, Davis SP, Dube SR. Smoking characteristics of adults with selected lifetime mental illnesses: results from the 2007 National Health Interview Survey. *Am J Public Health*. déc 2010;100(12):2464- 72.
231. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport global sur l'épidémie du tabac: données françaises [Internet]. 2015 [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/fra.pdf?ua=1
232. Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM, Anthenelli RM. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord*. sept 2011;13(5- 6):439- 53.
233. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Hert M, Stubbs B. Do people with mental illness receive adequate smoking cessation advice? A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. févr 2015;37(1):14- 23.
234. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, et al. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatr Res*. janv 2014;48(1):102- 10.
235. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. avr 2015;72(4):334- 41.
236. Post RM, Kalivas P. Bipolar disorder and substance misuse: pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *Br J Psychiatry*. mars 2013;202(3):172- 6.
237. Saiyad M, El-Mallakh RS. Smoking is associated with greater symptom load in bipolar disorder patients. *Ann Clin Psychiatry*. nov 2012;24(4):305- 9.
238. Heffner JL, DelBello MP, Fleck DE, Anthenelli RM, Strakowski SM. Cigarette smoking in the early course of bipolar disorder: association with ages-at-onset of alcohol and marijuana use. *Bipolar Disord*. nov 2008;10(7):838- 45.
239. Baek JH, Eisner LR, Nierenberg AA. Smoking and suicidality in subjects with bipolar disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Depress Anxiety*. oct 2013;30(10):982- 90.
240. Odebrecht Vargas Nunes S, Pizzo de Castro MR, Ehara Watanabe MA, Losi Guembarovski R, Odebrecht Vargas H, Reiche EMV, et al. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferases are associated with anxiety and mood disorders in nicotine dependence. *Psychiatr Genet*. juin 2014;24(3):87- 93.
241. Okoli C, Greaves L, Fagyas V. Sex differences in smoking initiation among children and adolescents. *Public Health*. janv 2013;127(1):3- 10.
242. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord*. 20 déc 2012;143(1- 3):16- 26.
243. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. avr 1979;134:382- 9.

244. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. nov 1978;133:429- 35.
245. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 7 juin 2007;3:5.
246. Henry C, Etain B, Mathieu F, Raust A, Vibert J-F, Scott J, et al. A French network of bipolar expert centres: a model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *J Affect Disord*. juin 2011;131(1- 3):358- 63.
247. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord*. déc 2016;4(1):2.
248. Moolchan ET, Radzius A, Epstein DH, Uhl G, Gorelick DA, Cadet JL, et al. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and the Diagnostic Interview Schedule: do they diagnose the same smokers? *Addict Behav*. févr 2002;27(1):101- 13.
249. Congress Programme - 1st World Congress of the World Association on Dual Disorders (WADD) [Internet]. Madrid; 2017 [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.icdd-congress.com/scientific-information/congress-programme/>
250. Zai CC, Gonçalves VF, Tiwari AK, Gagliano SA, Hosang G, de Luca V, et al. A genome-wide association study of suicide severity scores in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. juin 2015;65:23- 9.
251. Beyer JL, Weisler RH. Suicide Behaviors in Bipolar Disorder: A Review and Update for the Clinician. *Psychiatr Clin North Am*. mars 2016;39(1):111- 23.
252. Rubinstein DH. A stress-diathesis theory of suicide. *Suicide Life Threat Behav*. 1986;16(2):182- 97.
253. van Heeringen K. Stress–Diathesis Model of Suicidal Behavior. In: Dwivedi Y, éditeur. *The Neurobiological Basis of Suicide* [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012 [cité 27 sept 2017]. (Frontiers in Neuroscience). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107203/>
254. Brodsky BS. Early Childhood Environment and Genetic Interactions: the Diathesis for Suicidal Behavior. *Curr Psychiatry Rep*. sept 2016;18(9):86.
255. Zatti C, Rosa V, Barros A, Valdivia L, Calegari VC, Freitas LH, et al. Childhood trauma and suicide attempt: A meta-analysis of longitudinal studies from the last decade. *Psychiatry Res*. oct 2017;256:353- 8.
256. Edalati H, Krank MD. Childhood Maltreatment and Development of Substance Use Disorders: A Review and a Model of Cognitive Pathways. *Trauma Violence Abuse*. déc 2016;17(5):454- 67.
257. Leighton C, Botto A, Silva JR, Jiménez JP, Luyten P. Vulnerability or Sensitivity to the Environment? Methodological Issues, Trends, and Recommendations in Gene–Environment Interactions Research in Human Behavior. *Front Psychiatry* [Internet]. 2017 [cité 19 sept 2017];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2017.00106/full>

258. Olobatuyi ME. *A User's Guide to Path Analysis*. University Press of America; 2006. 194 p.
259. Schrijvers DL, Bollen J, Sabbe BGC. The gender paradox in suicidal behavior and its impact on the suicidal process. *Journal of Affective Disorders*. 1 avr 2012;138(1):19- 26.
260. Freeman A, Mergl R, Kohls E, Székely A, Gusmao R, Arensman E, et al. A cross-national study on gender differences in suicide intent. *BMC Psychiatry*. 29 juin 2017;17(1):234.
261. Rhodes AE, Boyle MH, Bridge JA, Sinyor M, Links PS, Tonmyr L, et al. Antecedents and sex/gender differences in youth suicidal behavior. *World J Psychiatry*. 22 déc 2014;4(4):120- 32.
262. Fung Y-L, Chan ZC. A systematic review of suicidal behaviour in old age: a gender perspective. *Journal of Clinical Nursing*. 1 août 2011;20(15- 16):2109- 24.
263. Choi N, DiNitto D, Marti C, Kaplan M, Conwell Y. Suicide Means among Decedents Aged 50+ Years, 2005–2014: Trends and Associations with Sociodemographic and Precipitating Factors. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017;
264. Bernegger A, Kienesberger K, Carlberg L, Swoboda P, Ludwig B, Koller R, et al. Influence of Sex on Suicidal Phenotypes in Affective Disorder Patients with Traumatic Childhood Experiences. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0137763.
265. Pogun S, Yararbas G. Sex differences in nicotine action. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(192):261- 91.
266. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res*. mars 2007;9(3):315- 27.
267. Potvin S, Tikász A, Dinh-Williams LL-A, Bourque J, Mendrek A. Cigarette Cravings, Impulsivity, and the Brain. *Front Psychiatry*. 2015;6:125.
268. Ohmura Y, Tsutsui-Kimura I, Yoshioka M. Impulsive behavior and nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Sci*. 2012;118(4):413- 22.
269. Changeux J-P. Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from genetically modified mice. *Nat Rev Neurosci*. juin 2010;11(6):389- 401.
270. Naudé J, Dongelmans M, Faure P. Nicotinic alteration of decision-making. *Neuropharmacology*. sept 2015;96(Pt B):244- 54.
271. Pringle A, Warren M, Gottwald J, Cowen PJ, Harmer CJ. Cognitive mechanisms of diazepam administration: a healthy volunteer model of emotional processing. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(12):2221- 8.
272. Muñoz-Torres Z, Armony JL, Trejo-Martínez D, Conde R, Corsi-Cabrera M. Prefrontal activity decline in women under a single dose of diazepam during rule-guided responses: an fMRI study. *Exp Brain Res*. déc 2016;234(12):3483- 95.
273. Jupp B, Caprioli D, Saigal N, Reverte I, Shrestha S, Cumming P, et al. Dopaminergic and GABA-ergic markers of impulsivity in rats: evidence for anatomical localisation in ventral striatum and prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*. mai 2013;37(9):1519- 28.

274. Murphy ER, Fernando ABP, Urcelay GP, Robinson ESJ, Mar AC, Theobald DEH, et al. Impulsive behaviour induced by both NMDA receptor antagonism and GABAA receptor activation in rat ventromedial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*. janv 2012;219(2):401- 10.
275. Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior. *Hormones and Behavior*. sept 2003;44(3):242- 57.
276. Svensson AI. Chronic effects of flunitrazepam on shock-induced behavioral inhibition in adult male rats. *Behav Brain Res*. 16 mai 2009;199(2):360- 3.
277. Fernandes C, Arnot MI, Irvine EE, Bateson AN, Martin IL, File SE. The effect of treatment regimen on the development of tolerance to the sedative and anxiolytic effects of diazepam. *Psychopharmacology (Berl)*. août 1999;145(3):251- 9.
278. McHugh RK, Votaw VR, Bogunovic O, Karakula SL, Griffin ML, Weiss RD. Anxiety sensitivity and nonmedical benzodiazepine use among adults with opioid use disorder. *Addictive Behaviors*. 1 févr 2017;65(Supplement C):283- 8.
279. Sjöstedt C, Ohlsson H, Li X, Sundquist K. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. *Psychiatry Research*. 1 mars 2017;249(Supplement C):221- 5.
280. Mick I, Ramos AC, Myers J, Stokes PR, Chandrasekera S, Erritzoe D, et al. Evidence for GABA-A receptor dysregulation in gambling disorder: correlation with impulsivity. *Addict Biol*. 13 oct 2016;
281. Baylé FJ, Bourdel MC, Caci H, Gorwood P, Chignon JM, Adés J, et al. [Factor analysis of french translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10)]. *Can J Psychiatry*. mars 2000;45(2):156- 65.
282. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. nov 1995;51(6):768- 74.
283. Bickel WK, Odum AL, Madden GJ. Impulsivity and cigarette smoking: delay discounting in current, never, and ex-smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. oct 1999;146(4):447- 54.
284. White TL, Lejuez CW, de Wit H. Test-Retest Characteristics of the Balloon Analogue Risk Task (BART). *Exp Clin Psychopharmacol*. déc 2008;16(6):565- 70.
285. Moallem NR, Ray LA. Dimensions of impulsivity among heavy drinkers, smokers, and heavy drinking smokers: singular and combined effects. *Addict Behav*. juill 2012;37(7):871- 4.
286. Wing VC, Moss TG, Rabin RA, George TP. Effects of cigarette smoking status on delay discounting in schizophrenia and healthy controls. *Addict Behav*. janv 2012;37(1):67- 72.
287. Schepis TS, McFetridge A, Chaplin TM, Sinha R, Krishnan-Sarin S. A pilot examination of stress-related changes in impulsivity and risk taking as related to smoking status and cessation outcome in adolescents. *Nicotine Tob Res*. juill 2011;13(7):611- 5.

288. Homack S, Riccio CA. Conners' Continuous Performance Test (2nd ed.; CCPT-II). *J Atten Disord*. 1 févr 2006;9(3):556- 8.
289. Ryan KK, Mackillop J, Carpenter MJ. The relationship between impulsivity, risk-taking propensity and nicotine dependence among older adolescent smokers. *Addict Behav*. janv 2013;38(1):1431- 4.
290. Dalley JW, Robbins TW. Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat Rev Neurosci*. 17 févr 2017;18(3):158- 71.
291. Esterlis I, Cosgrove KP, Batis JC, Bois F, Kloczynski TA, Stiklus SM, et al. GABAA-benzodiazepine receptor availability in smokers and nonsmokers: relationship to subsyndromal anxiety and depression. *Synapse*. déc 2009;63(12):1089- 99.
292. Esterlis I, McKee SA, Kirk K, Lee D, Bois F, Stiklus SM, et al. Sex-specific differences in GABA(A) -benzodiazepine receptor availability: relationship with sensitivity to pain and tobacco smoking craving. *Addict Biol*. mars 2013;18(2):370- 8.
293. Rizvi SJ, Iskric A, Calati R, Courtet P. Psychological and physical pain as predictors of suicide risk: evidence from clinical and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*. mars 2017;30(2):159- 67.
294. Bäckström T, Haage D, Löfgren M, Johansson IM, Strömberg J, Nyberg S, et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience*. 15 sept 2011;191:46- 54.
295. Dodds TJ. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk: A Review of the Literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2 mars 2017;19(2):0- 0.
296. Sato H, Kawahara J. Selective bias in retrospective self-reports of negative mood states. *Anxiety Stress Coping*. juill 2011;24(4):359- 67.
297. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord*. févr 2008;106(1- 2):1- 27.
298. Schuster RM, Mermelstein RJ, Hedeker D. Ecological momentary assessment of working memory under conditions of simultaneous marijuana and tobacco use. *Addiction*. août 2016;111(8):1466- 76.
299. McConnell MJ, Moran JV, Abyzov A, Akbarian S, Bae T, Cortes-Ciriano I, et al. Intersection of diverse neuronal genomes and neuropsychiatric disease: The Brain Somatic Mosaicism Network. *Science*. 28 avr 2017;356(6336):eaal1641.
300. Pantazatos SP, Huang Y-Y, Rosoklija GB, Dwork AJ, Arango V, Mann JJ. Whole-transcriptome brain expression and exon-usage profiling in major depression and suicide: evidence for altered glial, endothelial and ATPase activity. *Mol Psychiatry*. mai 2017;22(5):760- 73.
301. Brundin L, Bryleva EY, Thirtamara Rajamani K. Role of Inflammation in Suicide: From Mechanisms to Treatment. *Neuropsychopharmacology*. janv 2017;42(1):271- 83.

302. Keyes KM, Utz RL, Robinson W, Li G. What is a cohort effect? Comparison of three statistical methods for modeling cohort effects in obesity prevalence in the United States, 1971–2006. *Soc Sci Med.* avr 2010;70(7):1100- 8.
303. Colliver JD, Compton WM, Gfroerer JC, Condon T. Projecting drug use among aging baby boomers in 2020. *Ann Epidemiol.* avr 2006;16(4):257- 65.
304. da Silva Magalhães PV, Gomes FA, Kunz M, Kapczinski F. Birth-cohort and dual diagnosis effects on age-at-onset in Brazilian patients with bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand.* déc 2009;120(6):492- 5.
305. Golmard J-L, Scott J, Etain B, Preisig M, Aubry J-M, Henry C, et al. Using admixture analysis to examine birth-cohort effects on age at onset of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* mars 2016;133(3):205- 13.
306. Bellivier F, Belzeaux R, Scott J, Courtet P, Golmard J-L, Azorin J-M. Anticonvulsants and suicide attempts in bipolar I disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1 mai 2017;135(5):470- 8.
307. Biseul I, Icick R, Seguin P, Bellivier F, Scott J. Feasibility and Acceptability of the « HABIT » Group Programme for Comorbid Bipolar and Alcohol and Substance use Disorders. *Clin Psychol Psychother.* juill 2017;24(4):887- 98.
308. Brown ES, Todd JP, Hu LT, Schmitz JM, Carmody TJ, Nakamura A, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Citicoline for Cocaine Dependence in Bipolar I Disorder. *Am J Psychiatry.* oct 2015;172(10):1014- 21.
309. Graff FS, Griffin ML, Weiss RD. Predictors of dropout from group therapy among patients with bipolar and substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence.* 1 avr 2008;94(1):272- 5.
310. Naglich A, Adinoff B, Brown ES. Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder with Comorbid Alcohol Use Disorder. *CNS Drugs.* août 2017;31(8):665- 74.
311. Karsinti E, Fortias M, Dupuy G, Ksouda K, Laqueille X, Simonpoli A-M, et al. Anxiety disorders are associated with early onset of heroin use and rapid transition to dependence in methadone maintained patients. *Psychiatry Res.* 30 nov 2016;245:423- 6.
312. Weiss LM, Petry NM. Substance abuse treatment patients with early onset cocaine use respond as well to contingency management interventions as those with later onset cocaine use. *J Subst Abuse Treat.* août 2014;47(2):146- 50.
313. IBM corp. IBM SPSS Statistics for Windows 10, Version 23. Armonk, NY: IBM Corp.; 2015.
314. Brintnall-Karabelas J, Sung S, Cadman ME, Squires C, Whorton K, Pao M. Improving Recruitment in Clinical Trials: Why Eligible Participants Decline. *J Empir Res Hum Res Ethics.* mars 2011;6(1):69- 74.
315. Horsfall J, Cleary M, Hunt GE, Walter G. Psychosocial treatments for people with co-occurring severe mental illnesses and substance use disorders (dual diagnosis): a review of empirical evidence. *Harv Rev Psychiatry.* 2009;17(1):24- 34.

316. O'Malley AJ, Zelevinsky K, He Y, Busch AB. Do Patients at Sites with High RCT Enrollment Propensity have Better Outcomes? *Med Care*. nov 2015;53(11):989- 95.
317. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HMX, Sitharthan T. Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. déc 2016;206:321- 30.
318. Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. févr 2006;67(2):247- 57.
319. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2011;68(3):241- 51.
320. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. sept 1997;27(5):1079- 89.
321. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 21 nov 1990;264(19):2511- 8.
322. Henry C, Etain B, Godin O, Dargel AA, Azorin J-M, Gard S, et al. Bipolar patients referred to specialized services of care: Not resistant but impaired by sub-syndromal symptoms. Results from the FACE-BD cohort. *Aust N Z J Psychiatry*. oct 2015;49(10):898- 905.
323. Gao K, Chan PK, Verduin ML, Kemp DE, Tolliver BK, Ganocy SJ, et al. Independent predictors for lifetime and recent substance use disorders in patients with rapid-cycling bipolar disorder: focus on anxiety disorders. *Am J Addict*. oct 2010;19(5):440- 9.
324. Sherwood Brown E, Suppes T, Adinoff B, Rajan Thomas N. Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *Journal of Affective Disorders*. 1 juill 2001;65(2):105- 15.
325. Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, McIntyre RS, Fountoulakis KN. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. juin 2014;75(6):e578- 586.
326. Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *Journal of Affective Disorders*. 1 déc 2001;67(1):79- 88.
327. Stange JP, Kleiman EM, Sylvia LG, Magalhães PV da S, Berk M, Nierenberg AA, et al. SPECIFIC MOOD SYMPTOMS CONFER RISK FOR SUBSEQUENT SUICIDAL IDEATION IN BIPOLAR DISORDER WITH AND WITHOUT SUICIDE ATTEMPT HISTORY: MULTI-WAVE DATA FROM STEP-BD. *Depress Anxiety*. juin 2016;33(6):464- 72.

328. Baş TÖ, Poyraz CA, Baş A, Poyraz BÇ, Tosun M. The impact of cognitive impairment, neurological soft signs and subdepressive symptoms on functional outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 15 mars 2015;174:336- 41.
329. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord.* juin 2009;11(4):401- 9.
330. Nery FG, Miranda-Scippa A, Nery-Fernandes F, Kapczinski F, Lafer B. Prevalence and clinical correlates of alcohol use disorders among bipolar disorder patients: Results from the Brazilian Bipolar Research Network. *Comprehensive Psychiatry.* 1 juill 2014;55(5):1116- 21.
331. Kelly JF, Westerhoff CM. Does it matter how we refer to individuals with substance-related conditions? A randomized study of two commonly used terms. *Int J Drug Policy.* mai 2010;21(3):202- 7.
332. Kulesza M, Matsuda M, Ramirez JJ, Werntz AJ, Teachman BA, Lindgren KP. Towards greater understanding of addiction stigma: Intersectionality with race/ethnicity and gender. *Drug Alcohol Depend.* 1 déc 2016;169:85- 91.
333. Norms C on the S of CBHS, Board on Behavioral C, Education D of B and SS and, National Academies of Sciences E. Understanding Stigma of Mental and Substance Use Disorders [Internet]. National Academies Press (US); 2016 [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384923/>
334. Ganz D, Braquehais MD, Sher L. Secondary Prevention of Suicide. *PLoS Med* [Internet]. 1 juin 2010 [cité 5 oct 2017];7(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2879412/>
335. Olfson M, Blanco C, Wall M, Liu S-M, Saha TD, Pickering RP, et al. National Trends in Suicide Attempts Among Adults in the United States. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 13 sept 2017 [cité 15 sept 2017]; Disponible sur: <http://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2652967>
336. WHO. Public health action for the prevention of suicide: a framework. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
337. Thompson WK, Gershon A, O'Hara R, Bernert RA, Depp CA. The prediction of study-emergent suicidal ideation in bipolar disorder: a pilot study using ecological momentary assessment data. *Bipolar Disord.* nov 2014;16(7):669- 77.
338. Skovgaard Larsen JL, Frandsen H, Erlangsen A. MYPLAN - A Mobile Phone Application for Supporting People at Risk of Suicide. *Crisis.* mai 2016;37(3):236- 40.
339. Witt K, Spittal MJ, Carter G, Pirkis J, Hetrick S, Currier D, et al. Effectiveness of online and mobile telephone applications ('apps') for the self-management of suicidal ideation and self-harm: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 15 août 2017;17(1):297.
340. Ickick R, Gard S, Barde M, Carminati M, Desage A, Guillaume S, et al. Physical and mental health burden in cases of bipolar disorder classified as current, former, or non-tobacco smokers. *J Affect Disord.* 15 janv 2017;208:406- 13.

341. Wray NR, Lee SH, Mehta D, Vinkhuyzen AAE, Dudbridge F, Middeldorp CM. Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry*. oct 2014;55(10):1068- 87.
342. Lu Z-H, Zhu H, Knickmeyer RC, Sullivan PF, Williams SN, Zou F, et al. Multiple SNP Set Analysis for Genome-Wide Association Studies Through Bayesian Latent Variable Selection. *Genet Epidemiol*. déc 2015;39(8):664- 77.
343. Sklar P. PsychCHIP Overview. In Mount Sinai School of Medicine, NYC; 2013 [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.med.unc.edu/pgc/worldwide/presentations/sklar-june-21-2013>
344. Chang D, Keinan A. Principal Component Analysis Characterizes Shared Pathogenetics from Genome-Wide Association Studies. Benson M, éditeur. *PLoS Computational Biology*. 11 sept 2014;10(9):e1003820.
345. Icick R, Peoc'h K, Ksouda K, Bloch V, Laplanche JL, Lépine JP, et al. OPRM1 polymorphism and lifetime suicide attempts among stabilized, methadone-maintained outpatients. *Psychiatry Res*. 15 août 2014;218(1- 2):259- 60.
346. Mirkovic B, Laurent C, Podlipski M-A, Frebourg T, Cohen D, Gerardin P. Genetic Association Studies of Suicidal Behavior: A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions. *Front Psychiatry*. 2016;7:158.
347. Genetic Power Calculator [Internet]. 2009 [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <http://zzz.bwh.harvard.edu/gpc/>
348. Purcell S, Cherny SS, Sham PC. Genetic Power Calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics*. janv 2003;19(1):149- 50.
349. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*. 2015;4:7.
350. Guo W, Sarkar SK, Peddada SD. Controlling false discoveries in multidimensional directional decisions, with applications to gene expression data on ordered categories. *Biometrics*. juin 2010;66(2):485- 92.
351. Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, Thiruvahindrapuram B, Wu W, Greer DS, et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*. janv 2017;49(1):27- 35.
352. Vaz-Drago R, Custódio N, Carmo-Fonseca M. Deep intronic mutations and human disease. *Hum Genet*. 1 sept 2017;136(9):1093- 111.
353. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. juin 2016;17(6):333- 51.
354. Li J, Wang L, Guo H, Shi L, Zhang K, Tang M, et al. Targeted sequencing and functional analysis reveal brain-size-related genes and their networks in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*. sept 2017;22(9):1282- 90.
355. Hwang S, Kim E, Lee I, Marcotte EM. Systematic comparison of variant calling pipelines using gold standard personal exome variants. *Sci Rep*. 7 déc 2015;5:17875.

356. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 6 juill 2017;101(1):5- 22.
357. Carcone D, Ruocco AC. Six Years of Research on the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC) Initiative: A Systematic Review. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:46.
358. Dudbridge F. Power and Predictive Accuracy of Polygenic Risk Scores. *PLOS Genetics.* 21 mars 2013;9(3):e1003348.
359. Mullins N, Perroud N, Uher R, Butler AW, Cohen-Woods S, Rivera M, et al. Genetic relationships between suicide attempts, suicidal ideation and major psychiatric disorders: a genome-wide association and polygenic scoring study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* juill 2014;165B(5):428- 37.
360. Sokolowski M, Wasserman J, Wasserman D. Polygenic associations of neurodevelopmental genes in suicide attempt. *Mol Psychiatry.* oct 2016;21(10):1381- 90.
361. Laursen TM, Trabjerg BB, Mors O, Børglum AD, Hougaard DM, Mattheisen M, et al. Association of the polygenic risk score for schizophrenia with mortality and suicidal behavior - A Danish population-based study. *Schizophr Res.* juin 2017;184:122- 7.
362. Scutari M, Howell P, Balding DJ, Mackay I. Multiple quantitative trait analysis using bayesian networks. *Genetics.* sept 2014;198(1):129- 37.
363. Sun B, VanderWeele T, Tchetgen EJ. MULTINOMIAL REGRESSION FOR OUTCOME HETEROGENEITY. *Am J Epidemiol.* 8 juin 2017;
364. Barak-Corren Y, Castro VM, Javitt S, Hoffnagle AG, Dai Y, Perlis RH, et al. Predicting Suicidal Behavior From Longitudinal Electronic Health Records. *Am J Psychiatry.* 1 févr 2017;174(2):154- 62.
365. Lutz P-E, Tanti A, Gasecka A, Barnett-Burns S, Kim JJ, Zhou Y, et al. Association of a History of Child Abuse With Impaired Myelination in the Anterior Cingulate Cortex: Convergent Epigenetic, Transcriptional, and Morphological Evidence. *Am J Psychiatry.* 28 juill 2017;appiajp201716111286.
366. dbSNP Home Page [Internet]. [cité 29 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/projects/SNP/>

Table des matières

ETAT DE LA QUESTION.....	6
DEFINITIONS	7
EPIDEMIOLOGIE DES TENTATIVES DE SUICIDE DANS LES TROUBLES LIES A L'USAGE DE SUBSTANCES.....	14
EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES TROUBLES LIES A L'USAGE DE SUBSTANCES	14
EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE DES TENTATIVES DE SUICIDE EN CAS DE TROUBLES LIES A L'USAGE DE SUBSTANCES	16
LIMITES DES DONNEES DISPONIBLES	17
POURQUOI RECHERCHER DES FACTEURS GENETIQUES ASSOCIES AUX TENTATIVES DE SUICIDE ?	19
<u>PREMIERE PARTIE: ETUDE CHEZ DES PATIENTS CONSULTANT EN CENTRE SPECIALISE POUR LES</u>	
<u>ADDICTIONS.....</u>	<u>22</u>
CHAPITRE 1 : ETUDES PRELIMINAIRES D'ASSOCIATION CLINIQUE ET GENETIQUE CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR METHADONE.....	24
1. METHODOLOGIE GENERALE	26
2. ETUDE D'UN POLYMORPHISME DU GENE DU RECEPTEUR OPIOÏDE MU DE TYPE 1 (OPRM1)	27
LETTRE : ICICK, R., PEOC'H, K., KSOUDA, K., BLOCH, V., LAPLANCHE, J.L., LEPINE, J.P., BELLIVIER, F., VORSPAN, F., 2014. OPRM1 POLYMORPHISM AND LIFETIME SUICIDE ATTEMPTS AMONG STABILIZED, METHADONE-MAINTAINED OUTPATIENTS. PSYCHIATRY RESEARCH 218, 259–260. DOI : 10.1016/J.PSYCHRES.2014.04.035	28
3. ÉTUDE D'UN POLYMORPHISME DU GENE CODANT POUR LE RECEPTEUR CANNABINOÏDE DE TYPE 1 (CNR1)	29
ARTICLE 1: ICICK, R., PEOC'H, K., KARSINTI, E., KSOUDA, K., HAJJ, A., BLOCH, V., PRINCE, N., MOULY, S., BELLIVIER, F., LEPINE, J.-P., LAPLANCHE, J.-L., VORSPAN, F., 2015. A CANNABINOID RECEPTOR 1 POLYMORPHISM IS PROTECTIVE AGAINST MAJOR DEPRESSIVE DISORDER IN METHADONE-MAINTAINED OUTPATIENTS. THE AMERICAN JOURNAL ON ADDICTIONS 24, 613–620. DOI : 10.1111/AJAD.12273.	31
4. DISCUSSION ET PERSPECTIVES DES ETUDES D'ASSOCIATION TS – OPRM1 ET TS - CNR1	31
CHAPITRE 2 : FACTEURS DE RISQUE CLINIQUE ET SOCIODEMOGRAPHIQUE DES TENTATIVES DE SUICIDE DANGEREUSES	34
INTRODUCTION	34
METHODES.....	35
RESULTATS	38
DISCUSSION	39
ARTICLE 2 : ICICK, R., KARSINTI, E., LEPINE, J.-P., BLOCH, V., BROUSSE, G., BELLIVIER, F., VORSPAN, F. SERIOUS SUICIDE ATTEMPTS IN OUTPATIENTS WITH MULTIPLE SUBSTANCE USE DISORDERS. DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE, 181: 63-70. DOI : 10.1016/J.DRUGALCDEP.2017.08.037	41
CHAPITRE 3 : ETUDE PRELIMINAIRE SUR LES TENTATIVES DE SUICIDE RECURRENTES	41
INTRODUCTION	41

METHODES.....	42
RESULTATS	44
DISCUSSION	46
EN PREPARATION : ICICK, R., KARSINTI, E., LEPINE, J.-P., BLOCH, V., BROUSSE, G., BELLIVIER, F., VORSPAN, F. RECURRENT SUICIDE ATTEMPTS IN OUTPATIENTS WITH MULTIPLE SUBSTANCE USE DISORDERS.....	49
<u>DEUXIEME PARTIE : ETUDES CHEZ DES PATIENTS EN SOINS DANS DES CENTRES SPECIALISES POUR LE TROUBLE BIPOLAIRE.....</u>	50
CHAPITRE 1 : ETUDE DES TENTATIVES DE SUICIDE COMME INDICATEUR DE SEVERITE ASSOCIE AUX TROUBLES LIES A L'USAGE DE CANNABIS DANS L'ECHANTILLON FRANCO-NORVEGIEN.....	51
INTRODUCTION	51
METHODES.....	52
RESULTATS ORIGINAUX	55
ARTICLE 3 : LAGERBERG, T.V., ICICK, R., ANDREASSEN, O.A., RINGEN, P.A., ETAIN, B., AAS, M., HENRY, C., BJELLA, T.D., MELLE, I., BELLIVIER, F., 2016. CANNABIS USE DISORDER IS ASSOCIATED WITH GREATER ILLNESS SEVERITY IN TOBACCO SMOKING PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER. JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS 190, 286–293. DOI: 10.1016/J.JAD.2015.10.023.....	55
ETUDE COMPLEMENTAIRE SUR LES TENTATIVES DE SUICIDE RECURRENTES.....	55
DISCUSSION	60
EN PREPARATION : ICICK, R., MELLE, I., ETAIN, B., RINGEN, P.A., ANDREASSEN, O.A., AAS, M., HENRY, C., BJELLA, T.D., BELLIVIER, F., LAGERBERG, T.V., 2017. THE ROLE OF TOBACCO SMOKING AND OTHER SUBSTANCE USE DISORDERS IN RECURRENT SUICIDE ATTEMPTS OF PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER.	62
CHAPITRE 2 : ETUDE DES TENTATIVES DE SUICIDE DANS LE COURS EVOLUTIF DU TROUBLE BIPOLAIRE ASSOCIE AU TABAGISME DANS LES CENTRES EXPERTS DU RESEAU FONDAMENTAL.....	63
INTRODUCTION	64
METHODES.....	65
RESULTATS ORIGINAUX	67
RESULTATS COMPLEMENTAIRES SUR LE NIVEAU D'EXPOSITION AU TABAC ET AUX TRAUMAS DANS L'ENFANCE.....	68
DISCUSSION	71
ARTICLE 4 : ICICK, R., GARD, S., BARDE, M., CARMINATI, M., DESAGE, A., GUILLAUME, S., SCOTT, J., BELLIVIER, F., FONDAMENTAL ADVANCED CENTERS OF EXPERTISE IN BIPOLAR DISORDERS (FACE-BD) COLLABORATORS, 2017. PHYSICAL AND MENTAL HEALTH BURDEN IN CASES OF BIPOLAR DISORDER CLASSIFIED AS CURRENT, FORMER, OR NON- TOBACCO SMOKERS. JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS 208, 406–413. DOI : 10.1016/J.JAD.2016.09.022.....	71
CHAPITRE 3 : PORTEE ET LIMITES DE NOS ETUDES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE	71
<u>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE</u>	74

CHAPITRE 1 : MODELISATION DES FACTEURS DE RISQUE DE TENTATIVE DE SUICIDE DANS LES ADDICTIONS COMPLEXES	74
.....	
MODELE GENERAL	74
HYPOTHESES SUR LE DIMORPHISME SEXUEL DES TS.....	78
HYPOTHESES MECANISTIQUES SUR LE ROLE DU TABAC ET DES BENZODIAZEPINES DANS LES TENTATIVES DE SUICIDE EN CAS D'ADDICTION COMPLEXE	82
CHAPITRE 2 : FORCES ET LIMITES DE NOS ETUDES CLINIQUES	90
HETEROGENEITE DES ECHANTILLONS COMBINES ET/OU MULTICENTRIQUES	90
AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE NOTRE METHODOLOGIE RETROSPECTIVE	91
CHAPITRE 3 : PERSPECTIVES ET CONCLUSION	99
PERSPECTIVES D'ETUDES CLINIQUES	99
PERSPECTIVES D'ETUDES GENETIQUES.....	101
CONCLUSION	105
<u>ANNEXES</u>	107
ANNEXE 1 : SECTION 'EVALUATION DES COMPORTEMENTS SUICIDAIRES' DE LA DIGS	108
ANNEXE 2 : LES CENTRES EXPERTS DU TROUBLE BIPOLAIRE EN FRANCE	110
ANNEXE 3 : EXPLORATIONS GENETIQUES PRELIMINAIRES DE LA VOIE DES NEUROTROPHINES DANS LES TENTATIVES DE SUICIDE	111
SELECTION DES GENES SUR LA BASE DE DONNEES <i>KEGG PATHWAYS</i>	111
RESULTATS D'UNE ETUDE D'ASSOCIATION VOIE DES NEUROTROPHINES / TENTATIVE DE SUICIDE SUR 283 PARTICIPANTS DE L'ECHANTILLON 'ADDICTION'	112
RÉFÉRENCES	114
<u>TABLE DES MATIERES</u>	141
<u>TABLE DES ILLUSTRATIONS</u>	144
FIGURES	144
TABLEAUX	144

Table des illustrations

Figures

Figure 1: diagramme de sélection de l'échantillon d'étude franco-norvégien pour deux études cliniques sur les TS dans le TB.....	54
Figure 2: nombre de participants selon leur statut de suicidant et leurs comorbidités addictives	58
Figure 3: sélection des participants à notre étude tabac-TB-TS dans la cohorte des centres experts FondaMental.....	66
Figure 4: modèle global des facteurs de risque de TS dans les addictions complexes.....	76
Figure 5: parcours du patient dans les centres experts FondaMental	110
Figure 6: voie des neurotrophines d'après KEGG Pathways	111

Tableaux

Tableau 1: les comportements suicidaires en quelques chiffres	7
Tableau 2 : régression logistique avec la présence d'une TS vie entière comme variable dépendante	28
Tableau 3 : fréquences alléliques et génotypiques entre TS et rs2023239 avec tests de Fisher pour l'équilibre de Hardy-Weinberg.....	30
Tableau 4 : régression logistique binaire avec la présence d'une TS vie entière comme variable dépendante	30
Tableau 5 : régression multinomiale avec absence/présence/dangerosité des TS comme variable dépendante.....	39
Tableau 6 : Etude des facteurs (caractéristiques des participants) influençant la densité de TS (Nombre de TS/année d'évolution de la maladie) dans l'échantillon total et stratifié par genre : résumé des associations significatives ($p < 0,025$).....	45
Tableau 7 : régression de Poisson avec le nombre de TS en variable dépendante, rapporté à la durée d'exposition au SUD principal.....	46
Tableau 8: régression multinomiale avec la présence/récurrence des TS en variable dépendante [OR (IC 95%)]	59
Tableau 9 : régression multinomiale avec la présence/récurrence des TS en variable dépendante [OR (IC 95%)] ajusté sur un abus sexuel dans l'enfance	60
Tableau 10 : associations entre statut tabagique, dépendance à la nicotine et TS dans la cohorte FACE-BD	69
Tableau 11 : associations entre traumatismes dans l'enfance et SUD dans la cohorte FACE-BD ...	70
Tableau 12: outils d'évaluation dans la cohorte FACE-BD.....	110
Tableau 13: associations significatives (p brute) entre la voie neurotrophines et TS avec une fréquence d'allèle mineur minimale fixée à 25%.....	112
Tableau 14 : analyse par gène de la voie des neurotrophines et ses associations aux TS	113