

THÈSE D'UNIVERSITÉ

Étude Multi-Échelles de Profils de Patients Avec Risque de Suicide

Victoire BÉNARD

Thèse soutenue publiquement le 11 Décembre 2020
Pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université de Lille

DISCIPLINE : NEUROSCIENCES

JURY

Pr. Émilié OLIÉ	Université de Montpellier	Rapporteuse
Pr. Michel WALTER	Université de Brest	Rapporteur
Pr. Bénédicte GOHIER	Université de Nantes	Examinatrice
Pr. Guillaume VAIVA	Université de Lille	Examineur
Dr. Ali AMAD	Université de Lille	Directeur

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury qui ont accepté d'examiner ce travail

À La Pr. Émilie Olié

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'évaluer ce travail de thèse. Je tiens à vous témoigner ici ma reconnaissance et mon profond respect.

Au Pr. Michel Walter

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail de thèse.

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de mon comité de suivi de thèse, me permettant de mener à terme ce travail.

Merci pour tous vos conseils pertinents.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude.

À La Pr. Bénédicte Gohier

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse.

Soyez assurée de mes remerciements respectueux et de ma reconnaissance.

Au Pr. Guillaume Vaiva

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Vous m'avez accordé votre confiance et votre soutien durant tout mon parcours clinique et de recherche, et ce depuis le tout début.

Je vous exprime ici l'expression de mes profonds remerciements, de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

Au Dr Ali Amad

Tu m'as fait l'honneur d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Je te remercie infiniment pour ton encadrement, ton enseignement permanent, ta disponibilité et tes précieux conseils.

Tu m'as permis d'aboutir ce travail en me soutenant toujours de façon pertinente, bienveillante et encourageante.

Tant ta motivation que tes rigueurs cliniques et scientifiques sont des exemples.

Je te témoigne ici ma gratitude, mon amitié et mon profond respect.

Merci Ali.

*30€

A toutes les personnes m'entourant, me permettant l'aboutissement du projet

Au Pr. Pierre Thomas

C'est un honneur d'avoir eu votre confiance et votre soutien durant tout ce parcours clinique et de recherche.

Sincères remerciements, respects et reconnaissances.

Au Pr. Fabrice Jollant

Je vous remercie d'avoir évalué ce travail en siégeant à mon comité de suivi de thèse.

Vos conseils et commentaires ont permis d'aboutir ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Pr. Frank Bellivier

Je vous remercie de m'avoir accueillie à Paris pour la réalisation d'une partie de cette thèse, et pour m'y avoir fait découvrir le centre expert des troubles bipolaires avec l'apprentissage de l'actigraphie.

Votre enseignement, votre rigueur professionnelle et vos conseils avisés m'ont été très précieux.

Au Pr. Renaud Jardri

Vous m'avez fait l'honneur de votre confiance pour m'accueillir au sein de l'équipe de recherche afin d'aboutir ce travail de thèse.

Votre enseignement est d'une grande qualité et je suis honorée de pouvoir encore en bénéficier.

Soyez assuré de mes remerciements respectueux et de ma gratitude.

Au Dr. Delphine Pins

Je te remercie pour ta confiance et ton accueil au sein de l'équipe me permettant de mener à bien ce travail.

Merci pour tes conseils et ta disponibilité.

À Pierre Geoffroy

Je te remercie de m'avoir accompagnée durant ce travail ainsi que dans tout le parcours mené ensemble, et qui se poursuit encore avec grand plaisir.

J'ai beaucoup appris de ton enseignement et tu m'as donné beaucoup d'inspiration dès le début.

Ton écoute et ton soutien bienveillants me sont chers.

Je te remercie pour ta motivation, tes idées, ton énergie et ton amitié.

À Fabien D'Hondt

Je te remercie pour ton aide, ta rigueur, ton soutien, ta disponibilité.
C'est un honneur pour moi que tu m'aies consacré ce temps pour enfin y voir le bout.
Je te témoigne ici de ma reconnaissance et mon sincère respect.

À mes amis, Manu, Eugénie, Agathe, Laurent, Glenn, Jane, Thomas, Ghislain, Jonathan, Alice, Maeva, Karl, Céline, Angèle, Clément, Sylvie, Stéphanie, Stéphane, Axelle, Gaspard, Sabine, Hélène, Flora, Taline, César, Arnaud, et tous les autres, évidemment,

Merci pour votre soutien, votre sincérité, votre respect, et pour tous ces instants de pause dans les moments difficiles.

Pour votre motivation, votre optimisme, votre écoute, vos conseils, votre énergie.

Merci.

À tous mes collègues, Anaïs, Arnaud, Isabelle, Dominique, Thomas F, Axel, Émilie, Pierre, Mathilde, Fred, Vincent, Amélie, Benoit, Christophe, et tous les autres, évidemment,

Pour votre présence, votre soutien, vos conseils et ces moments passés ensemble.

À tous mes internes, Clara, Paula, Arnaud, Emma, Salim, Isabelle, Andréa, Mathilde, Briac, Wanda et tous les autres rencontrés durant tous vos parcours. Ainsi qu'à tous mes étudiants.

À toutes les équipes soignantes, de De Clérambault, de Deniker, de Dupré, de Fernand Widal, De Créteil, et des équipes de recherche.

À ma famille, Ma Mère, Philippe, Yaya, Olivier, Natalie, Brigitte et tous mes proches,
D'être là pour tout.

À Kako et Mon Père,

Qui préféreraient être là.

À Octave,

Qui aimerait lire et comprendre l'humain.

À tous ceux qui, présents ou de loin, étaient autour de moi durant ces années,

Merci pour votre soutien irremplaçable, votre affection permanente et votre motivante confiance.

À tous les patients et témoins,

Qui ont accepté un accès clinique et de recherche nous permettant de mener à bien nos travaux.

*« The future belongs to those who believe in the beauty of their dreams »
Eleanor Roosevelt*

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE DES MATIÈRES	5
RÉSUMÉ	7
1 . INTRODUCTION	9
2 . SUICIDE ET SITUATIONS DE CRISE	16
2.1 Définitions : comportements suicidaires et suicidants	17
2.2 Données épidémiologiques sur le suicide	18
2.3 Prévention du suicide à l'heure actuelle	19
2.3.1 Facteurs de risque connus associés au suicide	19
2.3.2 Évaluation actuelle du risque suicidaire	21
2.3.3 Moyens de prévention actuels	23
2.4 Suicide et crises : Suivis de patients après une tentative de suicide aux urgences : étude ALGOS.....	24
2.4.1 En population générale : situations de crise et suicidants aux urgences	24
2.4.2 Présentation générale de l'étude ALGOS	27
2.4.3 Article 1. Une étude épidémiologique : identification de facteurs associés à la récidive de tentative de suicide pour améliorer la prévention du suicide	28
ARTICLE 1	29
3 . SUICIDE, TROUBLE BIPOLAIRE ET RYTHMES CIRCADIENS.....	50
3.1 Définitions	51
3.1.1 Les troubles bipolaires	51
3.1.2 Les rythmes circadiens.....	52
3.1.3 Évaluation des rythmes circadiens	54
3.2 Suicide, Trouble Bipolaire et Rythmes Circadiens	59
3.2.1 Épidémiologie.....	59
3.2.2 Article 2. Une revue de la littérature : saisons, rythmes circadiens et sommeil dans la vulnérabilité suicidaire	60
ARTICLE 2	63
3.2.3 Article 3. Un travail expérimental : influence des saisons, des rythmes circadiens et du sommeil dans la vulnérabilité suicidaire dans les troubles bipolaires	86
ARTICLE 3	87
4 . SUICIDE, ÉPISODE DÉPRESSIF CARACTÉRISÉ ET SYMPTÔMES PSYCHOTIQUES.....	111
4.1 Les Épisodes Dépressifs Caractérisés avec caractéristiques psychotiques.....	112

4.1.1	Définitions et épidémiologie.....	112
4.1.2	Caractéristiques cliniques, neurobiologiques et comorbidités.....	112
4.1.3	Thérapeutiques et pronostic	113
4.1.4	Lien entre dépression psychotique et suicide	114
4.2	Traduction d'une échelle diagnostique : Psychotic Depression Assessment Scale (PDAS) 115	
4.2.1	Définition et évaluation diagnostique à l'heure actuelle	115
4.2.2	Traduction française de la PDAS.....	117
4.3	Suicide, dépression et symptomatologie psychotique : Suivi de patients en population générale : Étude SMPG	120
4.3.1	Dépression psychotique et continuum psychotique.....	120
4.3.2	Article 4 : Dépression avec et sans antécédents de symptômes psychotiques : caractéristiques sociodémographiques et cliniques.	121
ARTICLE 4	124
4.3.3	Projet expérimental d'évaluation multi-échelles des patients souffrant d'EDC avec caractéristiques psychotiques	143
5	. CONCLUSION & PERSPECTIVES	144
	RÉFÉRENCES.....	151

RÉSUMÉ

Le suicide représente 1.5% de la mortalité mondiale et environ 30% des décès chaque jour en France.

Le suicide est un comportement humain complexe et multifactoriel. Ce travail de thèse va évaluer le suicide et le comportement suicidaire à plusieurs échelles en utilisant plusieurs méthodes pour étudier différents aspects de cette problématique.

Dans la première partie, l'objectif principal de notre étude épidémiologique est d'identifier des facteurs associés à la récurrence de Tentative de Suicide (TS) à court et à moyen termes selon un algorithme de suivi basé sur le profil du suicidant. Nos résultats montrent que l'hospitalisation en psychiatrie est un facteur associé à la récurrence de TS quel que soit le type de suivi du patient après une TS.

En plus de ces facteurs épidémiologiques et démographiques, des facteurs cliniques sont associés au suicide. En effet, dans 90% des cas de suicides, les patients souffraient d'un trouble psychiatrique et notamment d'un trouble de l'humeur. C'est pourquoi nous sommes particulièrement intéressés à rechercher des facteurs cliniques spécifiques pouvant être associés à la vulnérabilité suicidaire dans des populations à haut risque de suicide, à savoir des patients souffrant de Trouble Bipolaire (TB) ou d'Épisode Dépressif Caractérisé (EDC).

Dans la deuxième partie, l'objectif est d'identifier des anomalies liées aux rythmes circadiens, au sommeil et aux saisons chez des patients souffrant de TB et ayant un antécédent de TS. Pour cela, nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique puis mené un travail expérimental avec l'utilisation de l'actigraphie. Nos résultats montrent qu'un début d'activité diurne plus précoce est un marqueur objectif spécifique de vulnérabilité au suicide dans les TB, et que les patients souffrent plus fréquemment d'insomnie. Par ailleurs, il a été montré que l'intensité de la symptomatologie dépressive des patients souffrant d'EDC sévère, est plus importante le matin ainsi que la sévérité des TS et la fréquence des suicides aboutis. De façon intéressante, les EDC sévères peuvent présenter plusieurs caractéristiques avec notamment un sous-type particulier représentant 25% des EDC, les EDC avec caractéristiques psychotiques, qui sont particulièrement à haut risque de suicide.

Dans la troisième partie, l'objectif est d'explorer par une étude épidémiologique en population générale, l'impact des antécédents d'idées délirantes et/ou d'hallucinations chez des patients souffrant d'EDC. Nos résultats montrent que les patients souffrant d'EDC et ayant eu des symptômes psychotiques vie entière ont plus d'antécédents de TS et de TB. Afin d'améliorer le diagnostic d'EDC avec caractéristiques psychotiques, nous avons en parallèle réaliser la traduction française de l'échelle de diagnostic de la dépression psychotique la Psychotic Depression Assessment Scale (PDAS), et nous avons pour projet de mener une cohorte de patients souffrant d'EDC avec caractéristiques psychotiques.

Les différents points abordés dans cette thèse permettent l'étude du suicide du sujet sain au sujet souffrant d'un trouble psychiatrique, avec une approche dynamique et épidémiologique. Les résultats de ces travaux montrent qu'il est impératif de développer des stratégies thérapeutiques et de prévention du suicide personnelles et ciblées.

1 . INTRODUCTION

*« L'esprit cherche et c'est le cœur qui s'ouvre. »
George Sand*

*« La vie est un mystère qu'il faut vivre, et non un problème à résoudre. »
Gandhi*

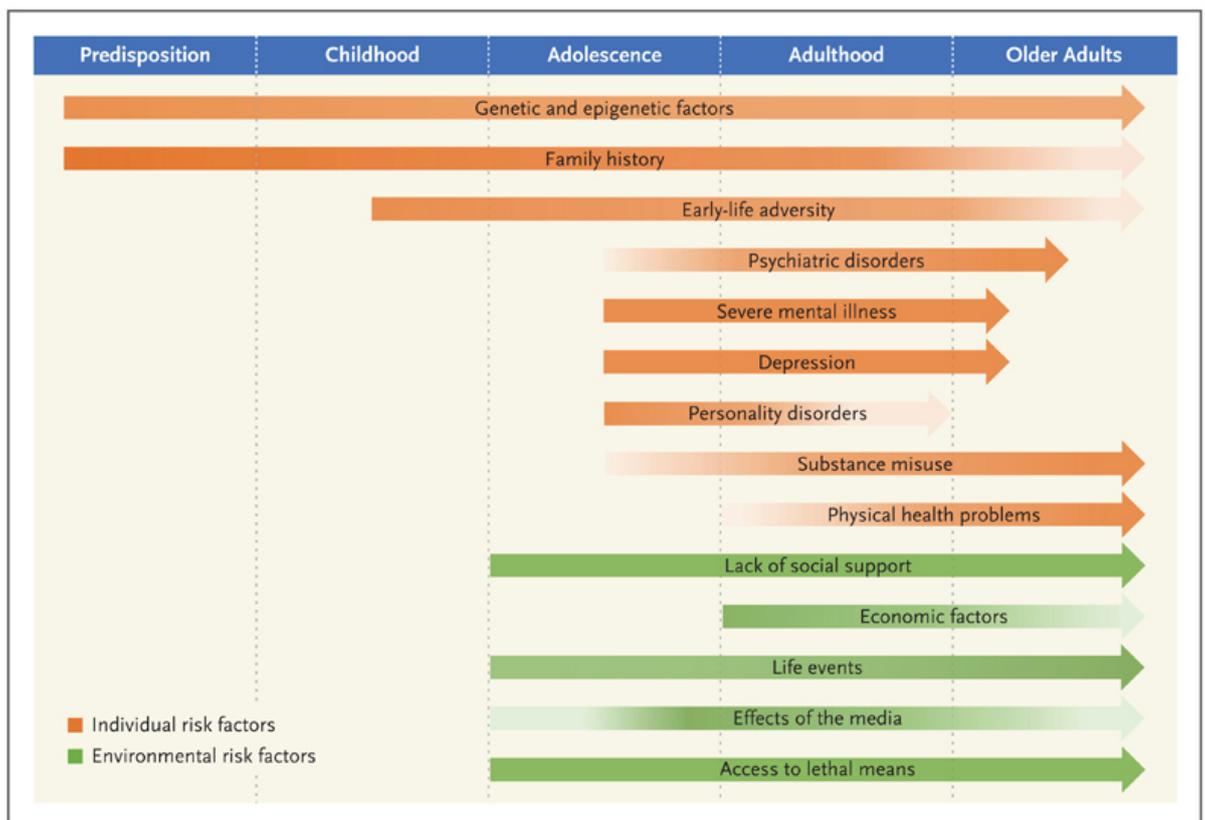
Le suicide - du latin *suicidium*, des mots *sui*, « soi » et *caedere*, « tuer », est un terme très ancien qui est défini par l'acte volontaire et délibéré de mettre fin à sa propre vie avec la connaissance et l'espérance de l'issue fatale de ce geste. Appelé donc « homicide de soi-même », le suicide a pu être abordé sous un angle moral, philosophique, ou religieux, et par conséquent, a été longtemps réprimé judiciairement et religieusement (Laingui (André) and Laingui (André), 1979). Ce n'est qu'au XIX siècle que le suicide suscite un intérêt particulier pour les études en médecine et est reconnu comme un véritable problème médical à travers le monde. A cette époque, Esquirol constate que la présence de pathologies mentales est très fréquente chez les personnes qui se suicident, et considère ainsi la réaction suicidaire comme un véritable symptôme psychopathologique, partant du principe que « *tout instinct de non conservation d'un individu était pathologique* » (Esquirol, 1838). Aussi, Pinel introduit déjà le terme qu'une « *variété de mélancolie pouvait conduire au suicide* » (Pinel, 1809). Un autre courant étudie le suicide, et dans son étude sociologique de 1987 intitulée *Le Suicide*, Émile Durkheim décrit également que « *c'est la tendance au suicide dont chaque société est collectivement affligée qui fait du suicide un phénomène social normal* », et il va ensuite s'attarder à dégager des typologies des suicides selon leurs causes (Fournier, 2007). Ainsi, les différentes voies étudiant le suicide confirment que le suicide peut toucher toute personne, à n'importe quel âge, dans n'importe quelle société (Niedzwiedz et al., 2014), et c'est cette hétérogénéité des comportements suicidaires qui fait du suicide un geste transnosographique (Leboyer et al., 2005).

A l'heure actuelle, parler du suicide demeure encore parfois un sujet difficile, alors que le suicide reste un enjeu majeur de santé publique étant donné qu'il est responsable de 1.5% de la mortalité mondiale, et est la deuxième cause de décès chez les 15-29 ans après les accidents de la voie publique ("OMS | Prévention du suicide," n.d.). Après une tentative de suicide (TS), 1,6% des personnes vont décéder par suicide dans l'année suivante, et 3.9% vont se suicider dans les 5 ans (Olfson et al., 2017). Il apparaît donc crucial de se pencher sur ces populations de suicidants afin de mieux comprendre le suicide et la récurrence suicidaire en dégagant des facteurs de risque spécifiques.

En effet, le suicide est pourtant une cause de décès évitable, et plusieurs travaux ont été menés dans l'objectif de mettre en évidence différents facteurs cliniques, biologiques et génétiques associés au suicide dans des populations distinctes avec risque de suicide (Courtet et al., 2005). Les taux de suicide varient selon les pays, et cela peut s'expliquer par des différences au niveau des définitions des comportements suicidaires, des normes socio-culturelles en lien avec le suicide, de la réglementation des accès aux moyens létaux (armes à feu, médicaments, alcool, drogues etc...), et de l'accès aux soins, aux traitements et à la santé mentale (Fazel and Runeson, 2020). Ainsi, le comportement suicidaire est un

problème à plusieurs facettes et s'exprime de plusieurs manières, tant à l'échelle d'une population qu'à l'échelle individuelle. C'est pourquoi, l'étude du suicide est maintenant menée depuis plusieurs années car il semble indispensable de mieux comprendre ce comportement humain multifactoriel et complexe. Plusieurs approches ont été conduites telles que des études épidémiologiques centrées sur des populations particulières, des études individuelles de parcours de vie ou de trajectoires de vie, des autopsies psychologiques, des études d'imagerie, des études post-mortem, des études thérapeutiques, ainsi que différents modèles ont été mis en place tels que le modèle diathèse-stress de Mann (Fazel and Runeson, 2020; Mann et al., 1999). De ce fait, des facteurs prédisposants, précipitants et protecteurs médiés par des facteurs génétiques, psychologiques, environnementaux, tant inter- que intra-individus dépendants, et associés au suicide, ont été mis en évidence. Afin de prendre en considération l'ensemble de ces facteurs, comme le montre le schéma ci-dessous, des analyses de trajectoires de vie sont particulièrement intéressantes et montrent que le suicide résulte d'un ensemble de facteurs de risque accumulés au cours d'une vie (Gunnell and Lewis, 2005).

Facteurs de risque de suicide et force de l'association au cours de la vie



(Schéma adapté de Fazel et Runeson (2020)).

Ce schéma est particulièrement intéressant car il remet certainement en cause notre façon d'étudier le suicide. En effet, en effectuant une évaluation à un temps T donné, nous ne prenons pas en compte toutes les dimensions du comportement suicidaire d'un individu. En effet, nous voyons ici qu'il semble nécessaire de cibler certains types spécifiques de populations, et certains facteurs spécifiques afin de clarifier la compréhension du suicide.

En population générale, certaines personnes peuvent être en crise suicidaire lors par exemple de situations de crises psychiques (périodes charnières telle que l'adolescence), psychosociales ou psychotraumatiques (divorce, licenciement, décès, événements de vie stressants, etc.). Certains facteurs de vulnérabilité ont également pu être reconnus telles qu'une histoire familiale de suicide, une impulsivité importante, des conduites addictives ou des pathologies psychiatriques (Jollant et al., 2005). Des études s'intéressant à l'association entre le suicide et les antécédents d'une personne ont montré que la présence d'une pathologie psychiatrique était retrouvée dans 90% des suicides (Cavanagh et al., 2003).

Facteurs de risque de suicide

Facteurs de risque	Force de l'association avec le suicide	Qualité de preuve
Facteurs précipitants		
Mésusage d'alcool et de drogues	Forte	Forte
Accès à un moyen létal	Modérée	Forte
Évènements de vie	Modérée	Forte
Diagnostic récent de pathologie terminale ou chronique	Modérée	Moyenne
Pathologie non psychiatrique	-	
Effets des médias	Faible	Moyenne
Facteurs prédisposants		
Pathologies psychiatriques	Forte	Forte
Antécédent familial de comportements suicidaires	Forte	Forte
Antécédent personnel de tentative de suicide	Modérée	Forte
Traumatismes dans l'enfance	Modérée	Moyenne
Problèmes socio-économiques	Faible	Basse

(Schéma adapté de Fazel et Runeson (2020)).

Dans les modèles de parcours de vie, la présence d'un trouble psychiatrique représente la plus forte association avec le suicide avec un très haut niveau de preuve (Chesney et al., 2014) (cf. schéma ci-dessus). Dans cette méta-analyse, les auteurs retrouvent que les patients souffrant d'un trouble de l'humeur ont un risque 1,4 fois supérieur de se suicider que la population générale. Il apparaît donc primordial de s'intéresser à ces populations cibles souffrant de dépression, de trouble bipolaire (TB), d'un trouble du spectre schizophrénique. Le haut risque de suicide dans les troubles de l'humeur est principalement lié une symptomatologie dépressive sévère qui peut se retrouver tant dans l'épisode dépressif caractérisé (EDC) que dans les TB (American Psychiatric Association (APA), 2013; Holma et al., 2014). En effet, environ 15% des patients souffrant d'EDC vont se suicider, et le risque de suicide est 20 à 30 fois supérieur chez les patients souffrant de TB qu'en population générale (Isometsä et al., 1994; Pompili et al., 2013). Cependant, bien que des facteurs associés aux comportements suicidaires dans ces populations de patients souffrant d'un trouble de l'humeur ont été identifiés, les taux de suicide restent importants. Une meilleure compréhension des spécificités de la vulnérabilité suicidaire chez ces patients apparaît cruciale pour améliorer la prévention du suicide.

De façon intéressante, les EDC et les TB sont des pathologies de l'humeur et de l'énergie, et il existe des variabilités de la symptomatologie en fonction du moment de la journée mais également de l'année. En effet, il est retrouvé chez les patients souffrant d'EDC une intensité des symptômes plus importante le matin, et chez les patients souffrant de TB une tendance à un chronotype vespéral ainsi qu'une saisonnalité des épisodes thymiques (Geoffroy et al., 2015, 2014). De façon très intéressante, il existe également des variations circadiennes et des troubles du sommeil en lien avec le suicide (Bernert et al., 2015; Maldonado and Kraus, 1991). Par conséquent, explorer les rythmes circadiens et le sommeil dans la vulnérabilité suicidaire chez des patients souffrant de TB pourraient en expliquer un certain aspect de physiopathologie, et permettrait de mieux appréhender le suicide dans cette population.

Comme évoqué plus haut, les symptômes dépressifs sévères retrouvés tant dans les TB que dans les EDC, sont souvent pourvoyeurs d'idées suicidaires (IDS), et donc de passage à l'acte suicidaire, en lien avec un désespoir majeur, des idées de dévalorisation, de culpabilité, d'incurabilité pouvant être intenses, et parfois ne plus être ni accessibles à la raison ni influencés par l'environnement extérieur. En effet, il peut exister des symptômes psychotiques dans certaines formes d'EDC qui sont associés également à un haut risque de suicide (Fredriksen et al., 2017). Certaines études se sont même intéressées au lien avec les TB (Goes et al., 2007). C'est pourquoi nous nous sommes ensuite intéressés à ce sous-type particulier de patients dont le risque suicidaire est majeur.

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà souligné, les évaluations cliniques sont parfois limitées et hétérogènes de par le manque d'outils multidimensionnels. Ainsi, afin d'évaluer la vulnérabilité suicidaire chez des patients, il est souvent très pertinent de s'intéresser à des individus ayant fait une TS dans le passé. En effet, il est actuellement également bien reconnu qu'un des facteurs de risque principaux de suicide est les antécédents personnels et familiaux de TS (Bostwick et al., 2016) (cf. schéma ci-dessus). Mieux reconnaître les facteurs associés aux récurrences de TS chez les suicidants semble impératif, et être un véritable enjeu de santé publique, afin d'améliorer in fine les stratégies de prévention du suicide.

Dans ce contexte, ce travail de thèse s'articulera selon trois parties successives qui permettront dans une approche multidimensionnelle, d'appréhender les différents aspects du suicide et de la récurrence suicidaire, en utilisant différents types de méthodes à plusieurs échelles, de façon transnosographique, afin d'améliorer les connaissances sur le suicide. Pour cela les objectifs principaux de l'ensemble des études présentées dans cette thèse sont de mettre en évidence des facteurs spécifiques associés au suicide et la récurrence suicidaire ainsi que de dégager des populations cibles à haut risque suicidaire afin d'en améliorer la prévention. Nous avons focalisé nos travaux chez des suicidants consultant aux urgences dans des situations de crise après une TS, et également dans deux types de populations cliniques à haut risque de suicide à savoir, des patients souffrant de troubles de l'humeur tels que les TB et les EDC avec caractéristiques psychotiques qui y sont étroitement liés.

Suicide et situations de crise - Nous avons réalisé une approche épidémiologique chez des suicidants consultant aux urgences après une TS, de façon longitudinale selon un algorithme du suivi des patients validé dans la prévention du suicide. L'objectif étant d'identifier des facteurs spécifiques associés à la récurrence de TS chez des suicidants, et à rechercher des profils de patients suicidants après une TS. Les hospitalisations en psychiatrie ont été un marqueur fortement associé à la récurrence suicidaire laissant suggérer la sévérité des patients souffrant de troubles psychiatriques.

Suicide dans les troubles bipolaires - Nous nous sommes ensuite intéressés à l'identification de nouveaux facteurs associés aux comportements suicidaires chez des patients souffrant de troubles psychiatriques et pouvant donc nécessiter une hospitalisation en psychiatrie. Les facteurs actuellement reconnus nous semblaient avoir des limites dans la compréhension de la vulnérabilité suicidaire chez les patients avec TB, c'est pourquoi nous avons particulièrement regardé l'impact des anomalies liées aux rythmes circadiens, au sommeil et aux saisons, partagées à la fois dans le suicide et dans le TB. Tout d'abord nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique centrée sur l'évaluation des associations entre les rythmes et le suicide, puis nous avons mené un travail expérimental nous permettant d'objectiver l'influence des rythmes circadiens dans la vulnérabilité suicidaire chez des patients souffrant

de TB en utilisant l'actigraphie, qui permet une mesure sur 24h des mouvements d'une personne dans des conditions écologiques.

Suicide dans les épisodes dépressifs caractérisés avec caractéristiques psychotiques - Il s'agit d'une population souvent sous-diagnostiquée, pourtant fortement liée aux TB, avec des taux de suicide importants, nécessitant l'identification de facteurs spécifiques. Après avoir réalisé la traduction française d'une échelle d'évaluation diagnostique de ce trouble, nous avons réalisé une étude épidémiologique en population générale afin de regarder l'impact sur le suicide de la présence vie entière de symptômes psychotiques chez des patients souffrant d'EDC. En effet, cette démarche innovante, nous permettra de regarder si l'association d'idée délirante et/ou d'hallucination au cours de la vie d'un patient souffrant d'EDC est un facteur clinique pertinent dans la prévention du risque suicidaire, et s'il existe un gradient de sévérité dépendant du nombre de symptômes psychotiques rencontrés.

Les travaux présentés dans cette thèse ont fait l'objet de quatre articles autour de ce sujet, publiés ou en cours de publication dans des revues scientifiques internationales. Les différents points abordés permettent l'étude du suicide sous de multiples facettes, du sujet sain au sujet souffrant d'un trouble psychiatrique, avec une approche tant épidémiologique, clinique que dynamique. L'identification des facteurs associés à la récurrence de TS est donc réalisée grâce à plusieurs méthodes et échelles, chez des profils de patients suicidants différents. Les résultats de ces travaux qui seront discutés dans la dernière partie, montrent que le suicide demeure un comportement humain complexe et multidimensionnel, et, ils suggèrent et amènent à développer des stratégies thérapeutiques et de prévention personnelles et ciblées.

2 . SUICIDE ET SITUATIONS DE CRISE

*« La pensée du suicide est une puissante consolation, elle aide à passer plus d'une mauvaise nuit. »
Friedrich Nietzsche*

2.1 Définitions : comportements suicidaires et suicidants

Les définitions suivantes sont en accord avec les termes désignés dans la 5^e édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM-5) (American Psychiatric Association (APA), 2013). Il s'agit d'un ouvrage de référence tant en France qu'au niveau international permettant une classification des troubles mentaux issue d'un travail d'experts internationaux dans tous les domaines de la santé mentale.

Les conduites suicidaires regroupent les idées suicidaires, les tentatives de suicide, les suicides aboutis ainsi que les équivalents suicidaires tels que les auto-mutilations, les mises en danger, les scarifications etc... Elles se définissent par tout acte auto-agressif à but suicidaire indépendant de la motivation de la personne et dont l'intention ainsi que le désir de vivre sont présents ou totalement absents à des degrés divers (Mann, 2002).

Les idées suicidaires (IDS) sont des pensées concernant sa propre mort avec le désir ou non d'être acteur de se donner la mort (Mann, 2002). Ces idées suicidaires peuvent être scénarisées ou non, verbalisées ou non, transitoires ou envahissantes.

La mise en œuvre de ces idées suicidaires par un passage à l'acte définit *les tentatives de suicide (TS)* sans que ce geste ne conduise au décès de la personne (Mann, 2002).

Le suicide se définit par l'acte délibéré et volontaire de se donner la mort et *le suicide abouti* correspond au geste qui conduit au décès de la personne (Niedzwiedz et al., 2014).

Toute personne ayant commis une TS ou un geste auto-agressif et y survivant est appelée « *sujet suicidant* », le terme *suicidaire* désigne toute personne, toute pensée, tout geste ou tout comportement ayant comme seul recours la mort pour appréhender une situation, et une personne décédée par suicide est appelée « *sujet suicidé* » ("Archive Larousse : medical [Internet]. - Recherche Google," n.d.) . Un individu est appelé « *primo-suicidant* » lorsqu'il s'agit de sa première TS, puis de « *récidiviste* » lorsqu'il récidive les TS. On parle de « *multi-récidiviste* » lorsque la personne a réalisé plus de 4 TS dans sa vie.

2.2 Données épidémiologiques sur le suicide

Selon les données actuelles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le suicide représente la 14^e cause de mortalité mondiale et entraîne environ 800 000 décès chaque année, chiffre qui devraient augmenter de 50% d'ici 2030, ce qui signifie dans d'autres termes que toutes les 40 secondes une personne met fin à ses jours ("OMS | Prévention du suicide," n.d.). Il s'agit d'un réel enjeu en santé publique qui nécessite le développement de stratégies de prévention efficace, ce d'autant que le suicide touche principalement les personnes avant l'âge de 70 ans. En effet, le suicide est la deuxième cause de décès après les accidents de la voie publique chez les 15-29 ans, et la première cause chez les 30-34 ans (Bertolote and Fleischmann, 2002). Cependant, un deuxième pic de suicides est également constaté chez les hommes de plus de 85 ans ("OMS | Prévention du suicide," n.d.). Une récente revue de la littérature regroupe les données sociodémographiques et géopolitiques des 194 membres de l'OMS en lien avec le suicide ainsi que les données scientifiques et médicales via la base Pubmed (Bachmann, 2018). Il s'en dégage ainsi une répartition géographique mondiale des suicides, et bien qu'ils surviennent dans 75% des cas dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, l'Europe détient des taux élevés de suicides avec un taux global moyen de 10.7 pour 100 000 habitants dans les deux sexes avec une surmortalité masculine. Les moyens les plus fréquents pour se suicider sont la pendaison avec un décès sur deux, suivi de l'ingestion d'une substance liquide ou de médicaments et l'utilisation d'une arme à feu, puis enfin la défenestration et la noyade (Bachmann, 2018).

La morbidité par TS est 10 à 30 fois supérieure que les suicides aboutis, et en 2010, dans la tranche d'âge 15-85 ans les taux de TS étaient de 5.5% vie entière et de 0.5% durant l'année passée (Bachmann, 2018; "OMS | Prévention du suicide," n.d.). La prévalence des TS varie en fonction de l'âge et du sexe avec des taux plus élevés chez les femmes jeunes avec un ratio femmes/hommes de 4, alors qu'il existe une surmortalité par suicide chez les hommes (ratio hommes/femmes de 3), et le risque de récurrence de TS est de 35% chez les femmes et de 22% chez les hommes (Bachmann, 2018). Les modes de TS les plus fréquents sont les intoxications médicamenteuses volontaires et les phlébotomies. La récurrence de TS vie entière est de 40%, de suicide dans l'année après une TS est de 1%, et de suicide vie entière de 10% (Bostwick et al., 2016). En effet, l'antécédent de TS apparaît un facteur de risque primordial de suicide.

2.3 Prévention du suicide à l'heure actuelle

2.3.1 Facteurs de risque connus associés au suicide

Le suicide est un comportement humain complexe et multidimensionnel qui intrique différents facteurs de risque ainsi que de facteurs protecteurs et précipitants (Mann, 2002).

Actuellement, certaines variables sociodémographiques ont une influence sur le risque suicidaire et peuvent être regroupés selon différents déterminants (American Psychiatric Association (APA), 2013; Bachmann, 2018) :

Variables sociodémographiques ayant une influence sur le suicide

Paramètres démographiques	Statut social	Changements sociaux	Quartier	Incidences environnementales
<ul style="list-style-type: none"> - Age - Sexe - Ethnie 	<ul style="list-style-type: none"> - Faibles revenus - Chômage - Niveau faible d'éducation - Pauvre étayage social 	<ul style="list-style-type: none"> - Urbanisation 	<ul style="list-style-type: none"> - Logement inadéquat - Surpeuplement - Violences 	<ul style="list-style-type: none"> - Changements climatiques - Catastrophes naturelles - Guerre - Conflits - Migration

Ainsi bien que des facteurs spécifiques semblent être associés au suicide (être un homme, une personne âgée, le moyen fortement légal de la TS, le fait de souffrir d'un trouble psychopathologique sévère, les antécédents de TS), de façon intéressante, il est constaté qu'uniquement 10 à 20% des personnes ayant commis une TS dans leur vie décéderont par suicide, et que 50% décéderont lors de leur première TS ("Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why? - PubMed - NCBI," n.d.) (cf. Figure 1). Il apparaît donc nécessaire de retrouver des facteurs spécifiquement associés au passage à l'acte suicidaire, des IDS à la TS puis de la TS au suicide. En France, une enquête de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) réalisée en 2010, a montré qu'environ 4% de la population avait déjà eu des IDS avec une prédominance féminine (4.4% versus 3.4% d'hommes), et c'est la chronicité des IDS, l'élaboration d'un scénario avec moyen accessible et dangereux, ainsi qu'un degré d'intentionnalité élevé qui favoriseraient le passage à l'acte suicidaire (Plancke et

al., 2014). Un modèle intéressant de diathèse de réponse au stress élaboré par Mann, permet d'expliquer l'intrication de plusieurs facteurs à la fois neurobiologiques (sérotonine et noradrénaline) et cliniques (désespoir et impulsivité) pouvant expliquer la transition de l'IDS à la TS (cf. Figure 2) (van Heeringen and Mann, 2014).

Figure 1 : Facteurs spécifiques associés à la transition entre idées suicidaires, tentatives de suicide et suicides aboutis ?

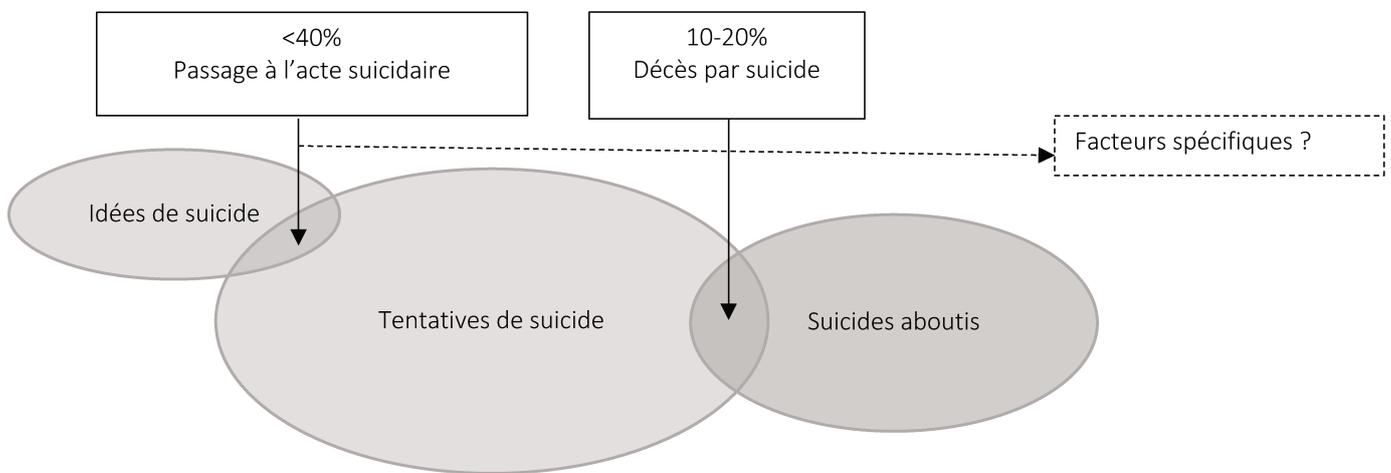
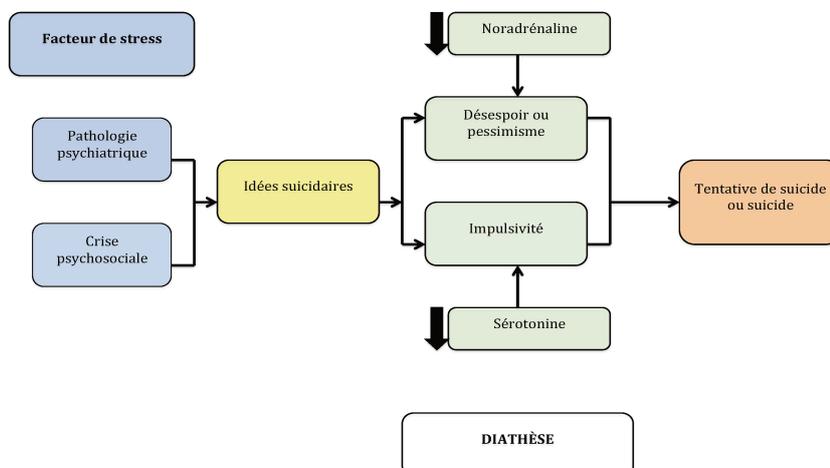


Figure 2 : Modèle de diathèse de réponse au stress dans les idées et comportements suicidaires (figure adaptée de Mann)



2.3.2 Évaluation actuelle du risque suicidaire

Il apparaît indispensable de mener une évaluation complète du risque suicidaire chez tout patient présentant des IDS ou ayant fait une TS. Plusieurs outils sont actuellement disponibles. Lors de l'entretien clinique l'évaluation du Risque, de l'Urgence et de la Dangerosité (R.U.D) permet de juger de l'imminence ou non d'un passage à l'acte suicidaire (cf. Tableau 1).

- *L'évaluation du risque* se fera en recherchant sur le plan individuel les antécédents de TS, un diagnostic de pathologie psychiatrique, le niveau d'estime de soi, le tempérament et l'état cognitif et la santé physique, et sur le plan familial, les antécédents suicidaires, la notion de violence physique, sexuel ou émotionnel. Il faudra également rechercher des évènements de vie un élément déclenchant, la situation économique, l'isolement social, une séparation ou une perte récente, des difficultés dans le développement durant l'enfance et l'adolescence, des difficultés avec la loi, des pertes ou des échecs. Il est également important de rechercher des facteurs protecteurs tant individuels comme la capacité de résilience du sujet, que psychosocial avec le soutien familial et l'entourage.
- *L'évaluation de l'urgence* recherche le niveau de souffrance du sujet (désarroi, repli sur soi, isolement relationnel, dévalorisation, impuissance, culpabilité), le degré d'intentionnalité (scénario suicidaire, alternatives, communication à des tiers), des symptômes d'impulsivité, un facteur déclenchant contextuel et le manque de soutien familial.
- *L'évaluation de la dangerosité* regroupe la létalité du moyen envisagé et l'accessibilité de celui-ci.

caractéristiques de la TS, les facteurs d’adversité rencontrés au cours de la vie etc.. (Caine, 2012). Dans cette idée, une approche dimensionnelle en prenant en compte l’individu dans sa globalité permettrait de mieux appréhender les comportements suicidaires selon des profils de patients pré-définis avec des facteurs associés spécifiques, c’est pourquoi dans cette thèse nous avons réalisé une évaluation multi-échelles des suicidants.

2.3.3 Moyens de prévention actuels

Le premier plan d’action pour la santé mentale de l’OMS a été érigé en mai 2013 avec une cible spécifique dans la prévention du suicide prévoyant une réduction des taux mondiaux de suicide de 10% pour 2020 (World Health Organization, 2015). Le suicide représente une mort toutes les 40 secondes en France et représente environ 27 décès par jour. Les moyens développés pour améliorer les mesures de prévention restent une cible primordiale devant ce véritable enjeu majeur de santé publique.

Actuellement, malgré les recommandations de l’OMS pour améliorer la prévention du suicide (cf. Tableau 2), parler du suicide reste un sujet tabou et les personnes suicidaires ou leur entourage perçoivent encore une forte stigmatisation ce qui est à l’origine d’une grande difficulté à en parler. Dans ce contexte, des dispositifs de veille, c’est-à-dire des soignants compétents qui recontactent les patients après une TS soit après un passage aux urgences soit après une hospitalisation, se sont développés et permettent ainsi aux suicidants de recevoir l’aide dont ils ont besoin sans qu’ils n’aient pour autant à eux-mêmes solliciter les services de santé ou leurs proches (“Suicide,” n.d.). Plusieurs auteurs ont ainsi mis en place différents moyens et outils dans l’objectif de contacter des patients après une TS en fonction de leur statut de suicidant ayant montré une efficacité dans la rechute suicidaire (Carter et al., 2007; Motto and Bostrom, 2001).

Tableau 2 : Les moyens de prévention du suicide selon les recommandations de l'OMS

Recommandations pour la prévention du suicide selon l'OMS
<ul style="list-style-type: none">• Réduire l'accès aux moyens de se suicider (pesticides, armes à feu, certains médicaments, par exemple) ;• Adopter des politiques de lutte contre l'alcoolisme pour réduire l'usage nocif de l'alcool ;• Les interventions en milieu scolaire ;• Traiter le suicide de façon responsable dans les médias ;• Assurer le dépistage précoce, le traitement et la prise en charge de personnes souffrant de troubles mentaux et de troubles liés à l'usage de substances psychoactives, de douleurs chroniques ou de détresse émotionnelle aiguë ;• Former les agents de santé non spécialisés à l'évaluation et à la prise en charge des comportements suicidaires ;• Assurer le suivi des personnes qui ont fait une tentative de suicide et leur apporter un soutien au niveau communautaire.

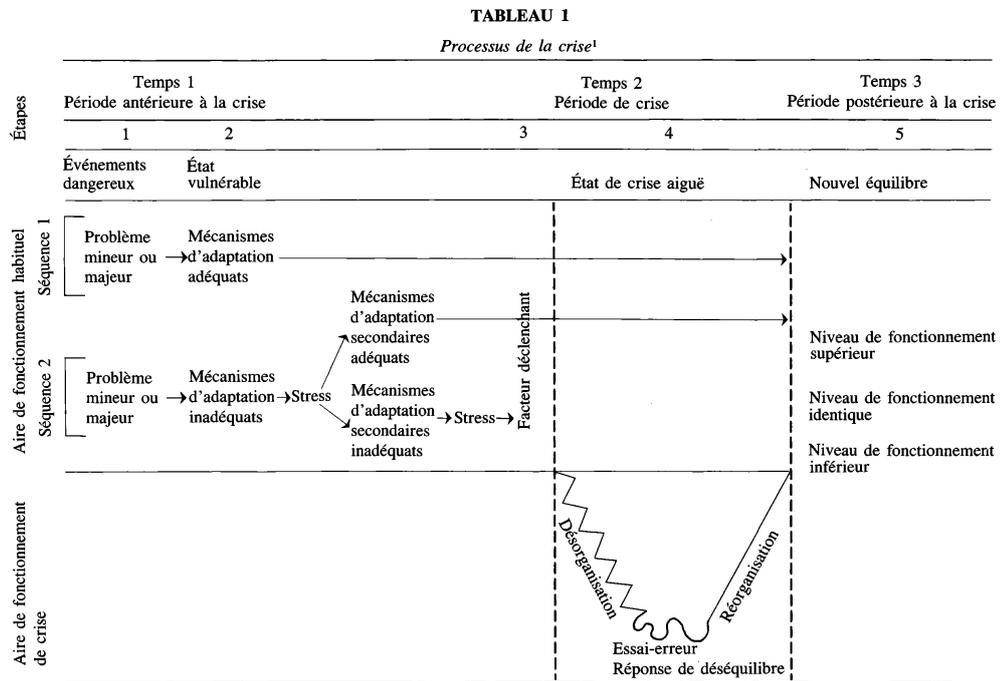
2.4 Suicide et crises : Suivis de patients après une tentative de suicide aux urgences : étude ALGOS

2.4.1 En population générale : situations de crise et suicidants aux urgences

En 1944, une étude importante sur les réactions des individus face à des événements survenant dans leur vie et à l'origine d'une situation de crise, a suscité l'intérêt général permettant une ouverture de porte à de longues séries d'analyses sur l'impact de différents phénomènes sociaux, environnementaux, scolaires, professionnels, ou autres sur les individus (Lindemann, 1994). En se basant sur les trois types de prévention, primaire, secondaire et tertiaire, Caplan et Lindemann élabore une théorie de **l'intervention de crise** (Krupp and Krupp, 1980).

Caplan définit la **situation de crise** comme « une période relativement courte de déséquilibre psychologique chez une personne confrontée à un événement dangereux qui représente un problème important pour elle, et qu'elle ne peut fuir ni résoudre avec ses ressources habituelles de solution de problème » (Caplan, 1964). Cette définition comprend donc trois concepts principaux : l'équilibre-déséquilibre, l'évènement dangereux et les mécanismes de solution de problème (cf. Figure 3).

Figure 3 : Le processus de crise (figure adaptée de Parad et al. (1975), Puryear (1979) et Golan (1978)).



Il existe donc trois types de crise : la crise psychosociale, la crise psychopathologique et la crise psychotraumatique (Séguin et al, 2012).

La **crise psychosociale** est définie par une détresse liée à une situation problématique, qui pourtant a une certaine normalité dans la vie : les pertes, les ruptures, les deuils ou des situations de transition tels que des déménagements, des changements d'école, d'emploi, etc.

La **crise psychopathologique** regroupe des antécédents de problème de santé mentale, il existe donc déjà un état de déséquilibre et l'apparition de situations de stress va provoquer l'état de crise. Les comorbidités sont fréquentes.

La **crise psychotraumatique** arrive lorsqu'il existe une situation qui menace l'intégrité physique de la personne, ou lorsqu'il y a une confrontation soudaine et inattendue avec la mort. Cette situation doit susciter une réaction intense de peur, d'impuissance ou d'horreur.

Une **crise suicidaire** est une crise psychique avec un haut risque de suicide. La personne présente une rupture avec son état antérieur avec une insuffisance de ses moyens de défense et une majoration de sa vulnérabilité. La trajectoire peut se représenter du sentiment d'échec vers l'incapacité de surmonter la situation, puis l'impasse totale, entraînant des idées suicidaires car le suicide apparaît comme seule solution à ce problème. C'est la fréquence et l'intensité des IDS qui conduira à la TS, voire à la répétition des TS par la suite ou au suicide (Chan et al., 2014).

80% des patients ayant fait une TS consultent **aux urgences**, ce qui représente environ 650 000 personnes par an (Chang et al., 2011). Bien que la prise en charge dans ces services apparaît donc cruciale ("OMS | Prévention du suicide," n.d.), celle-ci n'est pas optimale, en cause par exemple, l'absence d'évaluations standardisées par les médecins et paramédicaux, et la variabilité dans la présentation clinique des suicidants (Chang et al., 2011).

Les patients en crise suicidaire ne souffrent pas toujours d'un trouble psychiatrique sous-jacent comme nous l'avons vu ci-dessus, et par conséquent ils peuvent refuser les traitements et/ou l'hospitalisation. Il est donc impératif de réaliser des évaluations pertinentes lors des interventions aux urgences et de mettre en place des suivis adéquats pour chaque patient en fonction de son profil de suicidant. D'autant plus qu'il existe très souvent un effet amnésiant de la TS pouvant être un biais lors de l'évaluation initiale réalisée trop tôt, ce qui pourrait mener à une orientation inadéquate, et potentiellement reconduire à une TS.

C'est pourquoi des **interventions de post-crise** après le passage aux urgences d'un patient ayant fait une TS ont été précédemment élaborées en fonction du statut du suicidant,

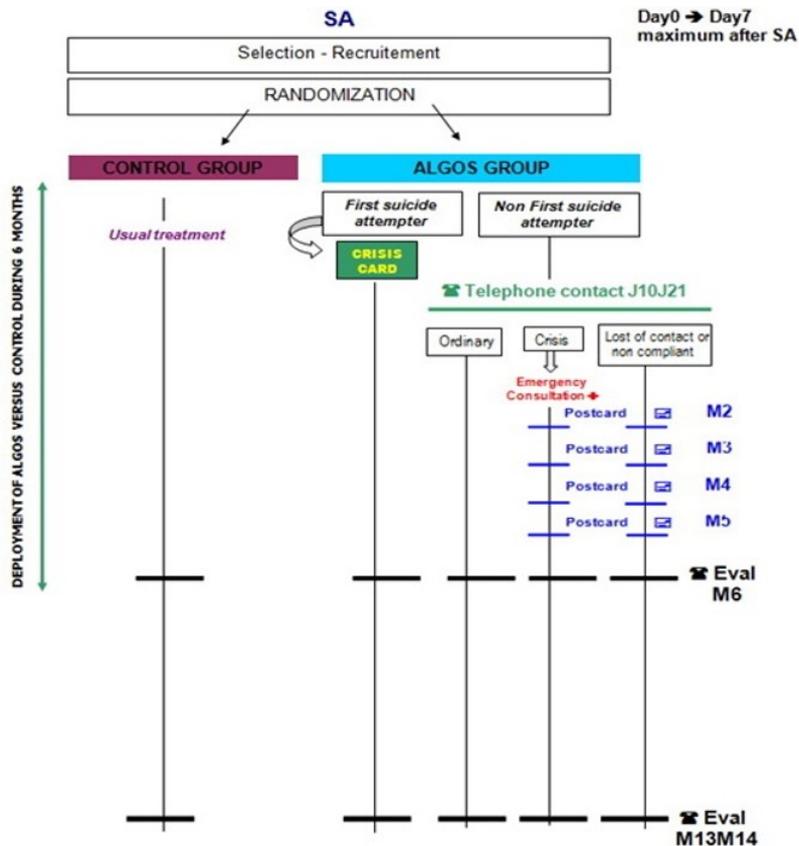
à savoir primo-suicidant, récidiviste, ou échappant aux soins, montrant des résultats satisfaisants (Carter et al., 2007; Motto and Bostrom, 2001).

2.4.2 Présentation générale de l'étude ALGOS

En se basant sur les stratégies de prévention citées ci-dessus, le dispositif ALGOS est un système de veille de suicidants proposant un algorithme de gestion des cas combinant différents moyens d'intervention brève dans le recontact des patients après une TS selon le statut de primo suicidant (carte ressource), de récidiviste (contact téléphonique), et de leur compliance aux soins (envois de cartes postales) (cf. Figure 4 (Vaiva et al., 2011a)). L'objectif principal étant de voir l'efficacité de l'algorithme sur la récurrence de TS à 6 et à 14 mois, et de renforcer les dispositifs de veille avec l'identification de facteurs pouvant influencer la réponse à un système de veille chez des suicidants dans les suites d'une TS, ce qui apparaît crucial afin d'améliorer la prévention du suicide en population générale.

L'étude ALGOS comporte un échantillon de 492 sujets contrôles avec un suivi psychiatrique habituel, et de 480 sujets bénéficiant d'un suivi selon l'algorithme ALGOS. Les participants ont été inclus dans 23 centres hospitaliers français. Il s'agit donc d'un essai multicentrique, prospectif, contrôlé, randomisé, comparatif en simple aveugle. L'évaluation de l'algorithme a été supervisée par le Centre Hospitalier Universitaire de Lille et a été prise en charge par le Comité d'Investigation Clinique CIC 9301. Cette étude a reçu l'autorisation de l'AFFAPS (numéro NCT01123174), et a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes de la région Nord-Ouest (décision CPP Nord-Ouest 09/63). Les données sociodémographiques, cliniques et concernant la TS, ont été recueillies par des psychologues entraînés et qualifiés, à l'inclusion, et lors des appels téléphoniques à 6 mois et à 14 mois.

Figure 4 : Design de l'étude ALGOS (adaptée de Vaiva et al.)

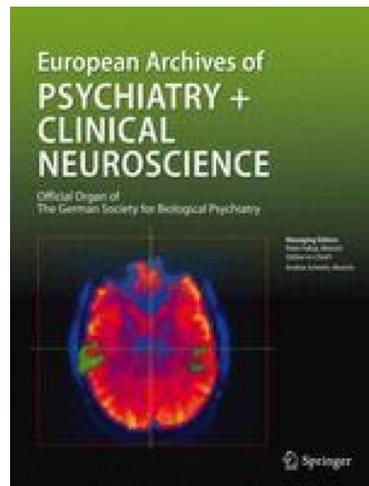


2.4.3 Article 1. Une étude épidémiologique : identification de facteurs associés à la récurrence de tentative de suicide pour améliorer la prévention du suicide

Le programme ALGOS a montré des résultats encourageant dans la veille des suicidants à court terme (6 mois). L'article 1. est une étude épidémiologique dont l'objectif principal est d'identifier des facteurs associés à la récurrence de TS à court et à moyen termes afin d'améliorer l'algorithme ALGOS en fonction du profil du suicidant. Des régressions logistiques ont été réalisées afin d'analyser les résultats présentés ci-après dans l'article.

Dans cette première étude nous avons constaté que l'hospitalisation en psychiatrie était le seul facteur associé à la récurrence suicidaire à moyen et long termes tant dans le groupe suivi de façon habituelle en psychiatrie que dans le groupe suivi de façon spécifique selon l'algorithme ALGOS.

ARTICLE 1



Which Factors are Associated with Suicide Reattempts? : A decision-Making Algorithm for Suicide Prevention (ALGOS)

Victoire BENARD, Fabien D'HONDT, Pierre A. GEOFFROY, Ali AMAD, Guillaume VAIVA

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (2020) ; in submission

Which Factors are Associated with Suicide Reattempts? :
A Decision-Making Algorithm for Suicide Prevention (ALGOS)

Victoire Benard^{1,2*}, Fabien D'Hondt^{1,2}, Pierre Alexis Geoffroy³, Ali Amad^{1,2}, Guillaume Vaiva^{1,2}

- 1) Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LilNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000 Lille, France
- 2) Centre national de ressources et de résilience Lille-Paris (CN2R), F-59000 Lille, France
- 3) Department of Psychiatry and Addictive Medicine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), University Hospital Bichat-Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France; Paris Diderot University - Paris VII, 5 Rue Thomas Mann, 75013 Paris, France

****Corresponding author***

Victoire BENARD, M.D, Ph.D student
Service de Psychiatrie Adulte
CHU de Lille – Hôpital Michel Fontan
Rue André Verhaeghe 59037 LILLE cedex
Tél : +33 (0) 20 44 45 84 – Fax : +33 (0) 20 44 49 35

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest related to this work.

Abstract: 249 words

Full-text: 3060 words

Figure: 1

Tables: 5

Key-words: 5

References: 35

ABSTRACT

INTRODUCTION

Suicide prevention is a global public-health priority. Recently, a new algorithm, named "ALGOS", has been developed with the aim of tailoring Brief Contact Interventions to patients' profiles. The aim of this study was to identify specific factors associated with repeated suicide attempts (SA) in the ALGOS trial.

METHOD

ALGOS trial was conducted in 23 French hospitals and included 972 suicide attempters who were randomly assigned to either the intervention group (ALGOS) or the control group (Treatment as usual (TAU)). Sociodemographic characteristics, history of psychiatric disorders, care plan defined and variables concerning the SA were collected at baseline. Psychiatric interviews by the MINI was realized at 6 and at 14 months. We performed first univariate analyses and then a multivariate step-by-step model.

RESULTS

Hospitalization in psychiatry after the SA was the only factor associated with suicide reattempt at 6 and at 14 months in both groups. Suicide reattempt at 6 months was associated with a personal history of SA and a substance use disorder in the control group, and with acute alcohol intoxication at the time of the SA in ALGOS group. Some factors such as social and emotional withdrawal and first-attempters were significantly associated with suicide reattempt in univariate analyses.

CONCLUSION

ALGOS trial tended to reduce suicide reattempt as compared to TAU. Hospitalization in psychiatry after a SA suggest that the severity of patients with psychiatric disorders is associated with suicide reattempts. Also, a personal psychoeducation and particularly concerning the alcohol consumption could improve the efficiency of ALGOS.

Key words: suicide; re-attempt; follow-up; recurrence; crisis

INTRODUCTION

Because suicide causes 1.5% of worldwide mortality (World Health Organization, 2015), suicide prevention is a global public health priority. It is now well known that a past suicide attempt (SA) is a strong predictor of suicide-related death (Bostwick and Pankratz, 2000), with 15% of people reattempting suicide within the following year and 40% within their lifetimes (Owens et al., 2002). A recent study observed 62.9% of deaths by suicide among patients hospitalized for non-fatal deliberate self-harm (DSH) and suicidal risk within the first 6 months following DSH (Vuagnat et al., 2019). However, authors suggested also that many patients who had DSH did not die by suicide. Among the prevention strategies that have been developed (Reulbach and Bleich, 2008), it appears that the WHO brief contact intervention (BCI) in the immediate aftermath of an SA is particularly effective (Ribley et al., 2017). In addition, several case management strategies proposing a "stay in contact" programme in parallel to treatment as usual (TAU) showed a reduction of suicide reattempts for specific profiles of suicide attempters (Messiah et al., 2019; Vaiva et al., 2018): this programme includes providing a "crisis card" or a "resource card" including a local phone number that could be called 24/7 (Evans et al., 2005a, 1999) for first attempters, a phone call at one month for suicide reattempters (Vaiva et al., 2006) and letters sent to patients with high suicidal risk and who refused to remain in the healthcare system (Carter et al., 2007; Motto and Bostrom, 2001).

Recently, a new algorithm, named "ALGOS", has been developed with the aim of tailoring BCIs to patient profiles; the modified BCIs are outlined as follows (Vaiva et al., 2018). First, a "crisis card" is sent to all participants surviving a first SA, while reattempters are systematically contacted by phone between the 10th and 21st day after the SA. In case of a crisis, a new treatment plan is suggested, or if the risk of suicide is very high, participants are asked to go the emergency department where they were initially treated. Then, a postcard is systematically sent during the following five months. Finally, postcards are sent monthly to the participants who cannot be reached and as a complement to the phone call for the most serious cases (those who refuse further care, are non-compliant, or in suicidal crisis).

Although inconclusive ($p = 0.059$), the results of the ALGOS trial were very encouraging, with 12.8% of suicide reattempts in the ALGOS group compared to 17.2% in the control group. This finding stresses the need to further investigate the profiles of patients who are more likely to benefit from BCIs and to consider including a new type of intervention for patients who are

not. Evidence suggests that multiple suicide reattempters are associated with a higher rate of unemployment, unmarried status, diagnosis of mental disorders, suicidal ideation, stressful life events and family history of suicidal behaviour (Mendez-Bustos et al., 2013). It is possible that some of these characteristics are associated with a lower or a higher probability to benefit from BCIs. Accordingly, the aim of the present work was to determine the sociodemographic and psychopathological factors as well as features of SA that were linked with a suicide reattempt in the ALGOS trial and whether these factors differed from those found in the case of TAU. To this end, we analysed the association between those factors and suicide reattempts at 6 months and at 14 months after the SA, both in the ALGOS group and in the control group.

METHODS

Sample

The detailed methods and materials of the ALGOS trial have been previously published (Vaiva et al., 2011b). The ALGOS trial was a multicentre, prospective, single-blind, randomized controlled trial that compared the follow-up of two groups of patients who attempted suicide. It was authorized by AFSSAPS (number: NCT01123174) and approved by an independent ethical committee [Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord-Ouest IV]. This study was conducted over 2 years in 23 emergency departments and psychiatry crisis centres in France. The deployment of the algorithm was supervised by the University Hospital of Lille, and the evaluations were carried out by the Clinical Investigation Centre (CIC 9301). Participants were men and women aged over 18 years who had survived a SA that had occurred within 7 days before inclusion. SA was defined as those with self-injury who had suicide intent (assessed by the emergency physician). Patients with non-suicidal self-injury or without suicide intent, multi repeaters (more than 4 SAs during the 3 past years), and patients who were homeless or under guardianship were not included. All participants gave their own, free, informed, dated and signed consent.

Once the patients were included, they were randomly allocated to one of the two groups, either the intervention (ALGOS) or control group. Participants in the ALGOS group were assigned to BCIs according to the ALGOS algorithm for 6 months and were assessed at baseline,

6 months, and 14 months. Participants in the control group received TAU and were also assessed at baseline, 6 months, and 14 months (cf. Figure 1).

Assessment procedures

After verifying the inclusion criteria, the physician collected the following data on each patient: the socio-demographic characteristics (age, gender, family structure, professional status), the history of psychiatric disorders, and the care plan given at the emergency department (i.e., the presence or absence of a companion at hospital discharge, recommended psychiatric care, scheduled appointments, and prescription of psychotropic drugs). The variables concerning the SA included the history of SAs, the number of previous SAs, the current SA and the care given to the two groups (Table 1). Moreover, patients responded to 4 questions called MMqs, which were inspired by the MINI assessment and focused on mood disorders (MMq1), anxiety (MMq2), substance use disorder (MMq3) and eating disorder (MMq4). Psychiatric diagnoses were assessed at 6 months using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998).

Patients in both the intervention and control groups received TAU, as recommended by the French Health Ministry ("Haute Autorité de Santé - La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge," n.d.). Treatment after discharge included referral to a psychiatrist or physician consultation. Regarding the ALGOS group, immediately after the patient left the hospital, the general practitioner was informed of the patient's admission to the ALGOS trial. This information included a report of the telephone calls made during the course of the study. The 6-month duration of the BCI was chosen to focus on the early post-discharge period, which is known as a critical period in suicide prevention (Hunt et al., 2009; Meehan et al., 2006). The ALGOS algorithm assigned each BCI to the subgroup in which the intervention had either showed a positive trend or had significantly reduced SAs in suicide attempters. 1. Delivery of a "crisis card" to the first attempters: During the discharge process, patients were provided with a "crisis card", which included a local number that could be called 24/7 (Evans et al., 2005a).

2. Telephone contact with suicide reattempters: A phone call was made between the 10th and the 21st day after the SA on behalf of the initial unit to which the patient had been admitted and from which the patient had received psychological support (Vaiva et al., 2006). The call also aimed to verify the adequacy of the patient's responses regarding TAU and to

encourage and advise the patient to make new contacts. Telephone contact with participants was abandoned if 3 attempted calls on 3 different days at 3 different times of the day were unsuccessful. In this case, postcards were sent, as described below.

3. Sending postcards: This intervention corresponded to a programmed mailing of postcards at the 2nd, 3rd, 4th, and 5th months following the SA. These postcards were sent in sealed envelopes to patients from the telephone contact group who were (i) not available at the 10th-21st day phone call, (ii) contacted by telephone and refused further care or were non-compliant, or (iii) identified during the phone call as being under stress or experiencing a suicidal crisis.

Statistical analysis

All analyses were performed using R (1.0.136) ("RStudio Team, 2016, Boston, MA - Recherche Google," n.d.). We performed univariate logistic regressions to find correlations between the variables and the suicide reattempts at 6 and 14 months. To be included in the analysis, variables had to present less than 60% of missing data and be observed in at least 5% of participants. A random imputation of missing data (data of patients lost during follow-up and unrecorded data) was performed using the MICE (multivariate imputation by chained equations) package (Buuren and Groothuis-Oudshoorn, 2011). Finally, a multivariate step-by-step model was performed for variables significantly ($p < 0.2$) correlated to suicide reattempts after correction on confounding factors.

RESULTS

Baseline Clinical characteristics of the patients

A total of 972 patients were included in the ALGOS trial, with 480 patients assigned to the ALGOS group and 492 patients assigned to the control group (Figure 1). Table 2 summarizes sociodemographic variables for the two groups at baseline. First attempters composed 55.1% of patients in the ALGOS group and 51.7% in the control group. The most common type of SA

was self-drug poisoning (94% of the patients). Regarding the treatment, 17.7% of patients were not compliant.

Factors associated with suicide reattempts at 6 months and at 14 months according to univariate logistic regression analyses

Control group

The results are presented in Table 3. A suicide reattempt at 6 months was significantly associated with a personal history of more than 3 past SAs during the last three years (OR=2.75, 95% CI [1.14-6.61]), current mood disorders (OR=1.61 [0.80-3.24]), current substance use disorder (OR=2.52 [1.21-5.24]), lifetime substance use disorder (OR=2.59 [1.23-5.46]), positive answer to MMq3 (addiction) (OR=2.10 [1.19-3.72]), hospitalization in a psychiatric unit (OR=12.55 [4.52-34.89]) and the duration of the stay, either between one and ten days (OR=15.73 [6.78-36.48]) or more than ten days (OR=11.00 [3.06-39]). All these variables were also associated with a suicide reattempt at 14 months (Table 3). Some variables were specifically associated with a suicide reattempt at 14 months: ages between 25 and 40 years (Østergaard et al., 2014) (OR=2.21 [1.02-4.78]), positive answer to MMq1 (mood disorder) (OR=1.63 [1.00-2.66]) and social withdrawal (OR=1.99 [1.06-3.72]).

ALGOS group

The results are presented in Table 4. A suicide reattempt at 6 months was significantly associated with more than 2 lifetime SAs (OR=1.12 [1.02-1.24]), a positive suicidal ideation score (OR=1.13 [1.03-1.25]), non compliance with treatment (OR=1.10 [1.01-1.20]), alcohol at the time of the SA (OR=1.13 [1.05-1.21]), a positive answer to MMq3 (addiction) (OR=1.19 [1.08-1.30]), hospitalization in a psychiatric ward (OR=1.46 [1.29-1.66]), a duration of stay of between one and ten days (OR=1.73 [1.55-1.93]) and more than ten days (OR=1.24 [1.12-1.36]) and a number of consultations with a psychiatrist since inclusion of between one and five (OR=1.13 [1.04-1.2]) and of more than five (OR=1.10 [1.02-1.19]).

Variables specifically associated with a suicide reattempt at 14 months were more than 2 lifetime SAs (OR=2.22 [1.24-4.00]) and if there were 2 (OR=1.93 [1.12-3.32]) or 3 (OR=2.51 [1.08-5.84]) SAs in the 3 past years, social and emotional withdrawal (OR=1.94 [1.17-3.23]), the feeling of being sick (OR=2.38 [1.11-4.58]), and having at least 2 psychiatric disorders in the

MINI assessment (OR=2.31 [1.21-4.41]). The first suicide attempter status was associated with fewer suicide reattempts at 6 months (OR=0.91 [0.85-0.97]) and at 14 months (OR=0.35 [0.19-0.64]).

Predictive factors of suicide reattempts at 6 months and at 14 months according to multivariate logistic regression analyses

Control group

The results are presented in Table 5. Being hospitalized in a psychiatry department more than ten days (OR=11.30 [3.13-40.76]) after the SA predicted a suicide reattempt at 6 months, and any hospitalization in a psychiatric ward was also associated with a suicide reattempt at 14 months (OR=8.02 [3.68-17.48]). Moreover, in the last 3 years before inclusion in the study, a history of 2 SAs (OR=1.38 [0.68-2.82]) and of more than 2 SAs (OR=2.87 [1.03-8.00]), as well as current or past substance use disorder (OR=2.33 [1.10-4.95]), predicted suicide reattempts but only at 6 months.

ALGOS group

The results are presented in Table 5. Hospitalization in a psychiatric ward since inclusion in the study (OR=8.33 [4.13-16.82]) and acute alcohol intoxication at the time of the SA (OR=2.45 [1.27-4.74]) predicted suicide reattempts at 6 months (Table 5), while stays in a psychiatric ward between one and ten days (OR=11.57 [4.81-27.85]) or more than ten days (OR=6.82 [2.21-21.01]) predicted suicide reattempts at 14 months.

DISCUSSION

The ALGOS trial was shown to tend to reduce suicide reattempts compared to TAU. To determine whether the ALGOS algorithm can be optimized, the present study aimed to identify the specific risk factors of suicide reattempts in individuals who benefited from TAU only or who were included in the ALGOS group. The main results revealed that hospitalization in a psychiatric ward after the SA predicted suicide reattempts in both groups in the short term (6 months) and the long term (14 months). Group-specific predictors of suicide reattempts

included a personal history of SA and current or lifetime substance use disorders in the control group and acute alcohol intoxication at the time of the SA in the ALGOS group.

In both groups, hospitalization in a psychiatric ward after an SA was associated with an increased risk of reattempt suicide at 6 months and 14 months. This finding agrees with the results of previous studies showing more frequent suicide reattempts after admission to a psychiatric ward at the end of the hospitalization, in the first following days or months since the hospitalization and in the following year (Kan et al., 2007; Reulbach and Bleich, 2008)(Qin and Nordentoft, 2005; Tidemalm et al., 2008). Evidence suggests that after the first hospitalization in a psychiatric ward following an SA, suicide risk is particularly increased in patients with psychiatric disorders and substance use disorders (Nordentoft et al., 2011). A recent meta-analysis also revealed that the lifetime prevalence of suicide was higher in patients with a mood disorder when they had been already hospitalized for an SA (8.6%) than in patients who had never been hospitalized (2.2%) or who were without a mood disorder (0.5%) (Bostwick and Pankratz, 2000). It appears, therefore, that the severity of the patients with a psychiatric disorder was associated with a suicide reattempt regardless of the treatment and supported the need for a specific psychiatric interview after an SA. Therefore, it could be interesting to enhance the evaluation of psychiatric disorders in order to predict the delay between the first SA and the suicide reattempt and to establish a good follow-up in the next two years to prevent suicide.

In the control group, as expected, we found that patients with a personal history of SA committed more suicide reattempts at 6 months, in agreement with the literature showing a higher risk of SAs among people with a personal history of SAs (Bostwick et al., 2016; Reulbach and Bleich, 2008). We also found that patients who suffered from substance use disorders were more likely to reattempt suicide at 6 months. Furthermore, identifying and treating any specific comorbid disorders in patients after an SA appeared to reduce mortality by suicide (Mościcki, 2001; Schwartz-Lifshitz et al., 2012). Particularly, alcohol use disorders are well-known risk factors of suicide reattempts and suicide (Beghi et al., 2013). Thus, our factors associated with suicide reattempts in the control group agreed with the results of previous studies.

In the ALGOS group, the personal history of SAs was no longer associated with suicide reattempt. This confirms the efficacy of BCIs (Evans et al., 2005b; Kapur et al., 2010; Messiah et al., 2019) and, more precisely, of tailoring BCIs to patient profiles. Moreover, the association between substance use disorders and suicide reattempts was no longer observed, suggesting

that the intervention might contribute to reducing the influence of alcohol use disorder on suicide reattempts. However, acute alcohol consumption just before an SA was a significant predictive factor of a suicide reattempt at 6 months. In a recent study conducted in the general population, acute use of alcohol was responsible for 35% of all suicide (Borges et al., 2017) attempts. Taken together, our results in the ALGOS group showed the efficacy of the treatment on different factors known to be associated with suicide reattempts.

Some significant results in univariate analysis were no longer significant in multiple regression analysis: social and emotional withdrawal were associated with a suicide reattempt at 14 months in both groups, and first attempt was not associated with suicide reattempts in the ALGOS group. However, it appears interesting to perform further investigations because among them, several had already been identified as significant predictors of suicide reattempt, such as hopelessness and social withdrawal, personal history of psychotropic drugs and psychiatric disorder (Larkin et al., 2014). Interestingly, the risk of suicide was previously known to increase with social and emotional withdrawal independently of the follow-up duration (Holt-Lunstad et al., 2015), and a recent study evidenced that social support over the long term appears to reduce depressive symptoms and suicide (Spino et al., 2016).

Concerning suicidal status, differences were found between first attempters and reattempters. According to previous analyses using the same data, these results invite considering the scaling up of such minimal actions for first attempters to a population size prevention strategy given the possible efficaciousness of crisis cards in the prevention of suicide attempt in this population (Messiah et al., 2019).

CONCLUSION

The ALGOS study was the first clinical trial assessing the efficacy in suicide prevention of a system combining different ways of maintaining contact in subgroups of patients after an SA. Because the results showed a tendency to reduce suicide reattempts only in the ALGOS group, the objective of the present work was to determine factors predicting new SAs at 6 and 14 months in order to optimize the ALGOS algorithm. The main results showed that hospitalization in a psychiatric ward was the principal common risk factor in both the short and long term. In the control group, personal history of SA and current or lifetime substance use

disorders significantly predicted suicide reattempts in the short term, in agreement with the literature. The only factor specific to the ALGOS group was acute alcohol intoxication at the time of the SA, which predicted suicide reattempts at 6 months. Therefore, specific psychoeducation, particularly regarding alcohol consumption, could improve the efficaciousness of ALGOS in the prevention of a new SA in the short term.

ACKNOWLEDGEMENTS

Conflict of interest : The authors have declared that there are no conflicts of interest in relation to the subject of this study.

Funding sources : No funding was secured for this study.

Ethical standards : The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

REFERENCES

- American Psychiatric Association (APA), 2013. American Psychiatric Association (APA) (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5 . American Psychiatric Publishing: Arlington, VA.
- Archive Larousse : medical [Internet]. - Recherche Google [WWW Document], n.d. URL <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Archive+Larousse%E2%80%AF%3A+medical+%5BInternet%5D>. (accessed 1.16.20).
- Bachmann, S., 2018. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15, 1425. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071425>
- Beghi, M., Rosenbaum, J.F., Cerri, C., Cornaggia, C.M., 2013. Risk factors for fatal and nonfatal repetition of suicide attempts: a literature review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 1725–1736. <https://doi.org/10.2147/NDT.S40213>
- Bertolote, J.M., Fleischmann, A., 2002. A global perspective in the epidemiology of suicide. *Suicidologi* 7. <https://doi.org/10.5617/suicidologi.2330>
- Bertolote, J.M., Fleischmann, A., De Leo, D., Wasserman, D., 2004. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. *Crisis* 25, 147–155. <https://doi.org/10.1027/0227-5910.25.4.147>
- Borges, G., Cherpitel, C.J., Orozco, R., Ye, Y., Monteiro, M., Hao, W., Benegal, V., 2017. A dose-response estimate for acute alcohol use and risk of suicide attempt. *Addict. Biol.* 22, 1554–1561. <https://doi.org/10.1111/adb.12439>
- Bostwick, J.M., Pabbati, C., Geske, J.R., McKean, A.J., 2016. Suicide Attempt as a Risk Factor for Completed Suicide: Even More Lethal Than We Knew. *Am. J. Psychiatry* 173, 1094–1100. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070854>
- Bostwick, J.M., Pankratz, V.S., 2000. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am. J. Psychiatry* 157, 1925–1932. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.12.1925>
- Buuren, S., Groothuis-Oudshoorn, K., 2011. mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *J. Stat. Softw.* 45.
- Caine, E.D., 2012. Self-harm behaviour: rethinking physical and mental health. *The Lancet* 380, 1536–1538. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61509-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61509-8)
- Caplan, G., 1964. Principles of preventive psychiatry, Principles of preventive psychiatry. Basic Books, Oxford, England.
- Carter, G.L., Clover, K., Whyte, I.M., Dawson, A.H., D’Este, C., 2007. Postcards from the EDge: 24-month outcomes of a randomised controlled trial for hospital-treated self-poisoning. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 191, 548–553. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.038406>
- Chan, L.F., Shamsul, A.S., Maniam, T., 2014. Are predictors of future suicide attempts and the transition from suicidal ideation to suicide attempts shared or distinct: a 12-month prospective study among patients with depressive disorders. *Psychiatry Res.* 220, 867–873. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.055>
- Chang, B., Gitlin, D., Patel, R., 2011. The depressed patient and suicidal patient in the emergency department: evidence-based management and treatment strategies. *Emerg. Med. Pract.* 13, 1–23; quiz 23–24.
- Chung, D.T., Ryan, C.J., Hadzi-Pavlovic, D., Singh, S.P., Stanton, C., Large, M.M., 2017. Suicide Rates After Discharge From Psychiatric Facilities: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 74, 694–702. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1044>
- Evans, J., Evans, M., Morgan, H.G., Hayward, A., Gunnell, D., 2005a. Crisis card following self-harm: 12-

- month follow-up of a randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 187, 186–187. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.2.186>
- Evans, J., Evans, M., Morgan, H.G., Hayward, A., Gunnell, D., 2005b. Crisis card following self-harm: 12-month follow-up of a randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 187, 186–187. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.2.186>
- Evans, M.O., Morgan, H.G., Hayward, A., Gunnell, D.J., 1999. Crisis telephone consultation for deliberate self-harm patients: effects on repetition. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 175, 23–27.
- Haute Autorité de Santé - La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge [WWW Document], n.d. URL https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_271964/fr/la-crise-suicidaire-reconnaitre-et-prendre-en-charge (accessed 8.31.18).
- Holt-Lunstad, J., Smith, T.B., Baker, M., Harris, T., Stephenson, D., 2015. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect. Psychol. Sci. J. Assoc. Psychol. Sci.* 10, 227–237. <https://doi.org/10.1177/1745691614568352>
- Hunt, I.M., While, D., Windfuhr, K., Swinson, N., Shaw, J., Appleby, L., Kapur, N., 2009. Suicide pacts in the mentally ill: a national clinical survey. *Psychiatry Res.* 167, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.004>
- Isometsä, E., Sund, R., Pirkola, S., 2014. Post-discharge suicides of inpatients with bipolar disorder in Finland. *Bipolar Disord.* 16, 867–874. <https://doi.org/10.1111/bdi.12237>
- Kan, C.-K., Ho, T.-P., Dong, J.Y.S., Dunn, E.L.W., 2007. Risk factors for suicide in the immediate post-discharge period. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 42, 208–214. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0153-0>
- Kapur, N., Cooper, J., Bennewith, O., Gunnell, D., Hawton, K., 2010. Postcards, green cards and telephone calls: therapeutic contact with individuals following self-harm. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 197, 5–7. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.072496>
- Krupp, G., Krupp, L., 1980. *Beyond Grief: Studies in Crisis Intervention: Erich Lindemann and Elizabeth Lindemann*, Jason Aronson, New York, 1979, 274 pp. *Pr. J. Am. Acad. Psychoanal. Dyn. Psychiatry* 8, 633–635.
- Large, M.M., Chung, D.T., Davidson, M., Weiser, M., Ryan, C.J., 2017. In-patient suicide: selection of people at risk, failure of protection and the possibility of causation. *BJPsych Open* 3, 102–105. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.004309>
- Larkin, C., Di Blasi, Z., Arensman, E., 2014. Risk factors for repetition of self-harm: a systematic review of prospective hospital-based studies. *PloS One* 9, e84282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084282>
- Lindemann, E., 1994. Symptomatology and management of acute grief. 1944. *Am. J. Psychiatry* 151, 155–160. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.6.155>
- Mann, J.J., 2002. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann. Intern. Med.* 136, 302–311. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00010>
- Meehan, J., Kapur, N., Hunt, I.M., Turnbull, P., Robinson, J., Bickley, H., Parsons, R., Flynn, S., Burns, J., Amos, T., Shaw, J., Appleby, L., 2006. Suicide in mental health in-patients and within 3 months of discharge. National clinical survey. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 188, 129–134. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.2.129>
- Mendez-Bustos, P., de Leon-Martinez, V., Miret, M., Baca-Garcia, E., Lopez-Castroman, J., 2013. Suicide reattempters: a systematic review. *Harv. Rev. Psychiatry* 21, 281–295. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000001>
- Messiah, A., Notredame, C.-E., Demarty, A.-L., Duhem, S., Vaiva, G., AlgoS investigators, 2019. Combining green cards, telephone calls and postcards into an intervention algorithm to reduce suicide reattempt (AlgoS): P-hoc analyses of an inconclusive randomized controlled trial. *PloS*

(accessed 1.15.20).

Suicide [WWW Document], n.d. URL https://www.who.int/health-topics/suicide#tab=tab_1 (accessed 1.16.20).

Tidemalm, D., Långström, N., Lichtenstein, P., Runeson, B., 2008. Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long term follow-up. *BMJ* 337, a2205. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2205>

Vaiva, G., Berrouiguet, S., Walter, M., Courtet, P., Ducrocq, F., Jardon, V., Larsen, M.E., Cailhol, L., Godesense, C., Couturier, C., Mathur, A., Lagree, V., Pichene, C., Travers, D., Lemogne, C., Henry, J.M., Jover, F., Chastang, F., Prudhomme, O., Lestavel, P., Gignac, C.T., Duhem, S., Demarty, A.L., Mesmeur, C., Bellivier, F., Labreuche, J., Duhamel, A., Goldstein, P., 2018. Combining Postcards, Crisis Cards, and Telephone Contact Into a Decision-Making Algorithm to Reduce Suicide Reattempt: A Randomized Clinical Trial of a Personalized Brief Contact Intervention. *J. Clin. Psychiatry* 79. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11631>

Vaiva, G., Vaiva, G., Ducrocq, F., Meyer, P., Mathieu, D., Philippe, A., Libersa, C., Goudemand, M., 2006. Effect of telephone contact on further suicide attempts in patients discharged from an emergency department: randomised controlled study. *BMJ* 332, 1241–1245. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7552.1241>

Vaiva, G., Walter, M., Al Arab, A.S., Courtet, P., Bellivier, F., Demarty, A.L., Duhem, S., Ducrocq, F., Goldstein, P., Libersa, C., 2011a. ALGOS: the development of a randomized controlled trial testing a case management algorithm designed to reduce suicide risk among suicide attempters. *BMC Psychiatry* 11, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-1>

Vaiva, G., Walter, M., Al Arab, A.S., Courtet, P., Bellivier, F., Demarty, A.L., Duhem, S., Ducrocq, F., Goldstein, P., Libersa, C., 2011b. ALGOS: the development of a randomized controlled trial testing a case management algorithm designed to reduce suicide risk among suicide attempters. *BMC Psychiatry* 11, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-1>

van Heeringen, K., Mann, J.J., 2014. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry* 1, 63–72. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70220-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70220-2)

Vigod, S.N., Kurdyak, P.A., Dennis, C.-L., Leszcz, T., Taylor, V.H., Blumberger, D.M., Seitz, D.P., 2013. Transitional interventions to reduce early psychiatric readmissions in adults: systematic review. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 202, 187–194. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.115030>

Vuagnat, A., Jollant, F., Abbar, M., Hawton, K., Quantin, C., 2019. Recurrence and mortality 1 year after hospital admission for non-fatal self-harm: a nationwide population-based study. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 1–10. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000039>

World Health Organization, 2015. Prvention du suicide: l'tat d'urgence mondiad. World Health Organization, Place of publication not identified.

FIGURE ET TABLEAUX

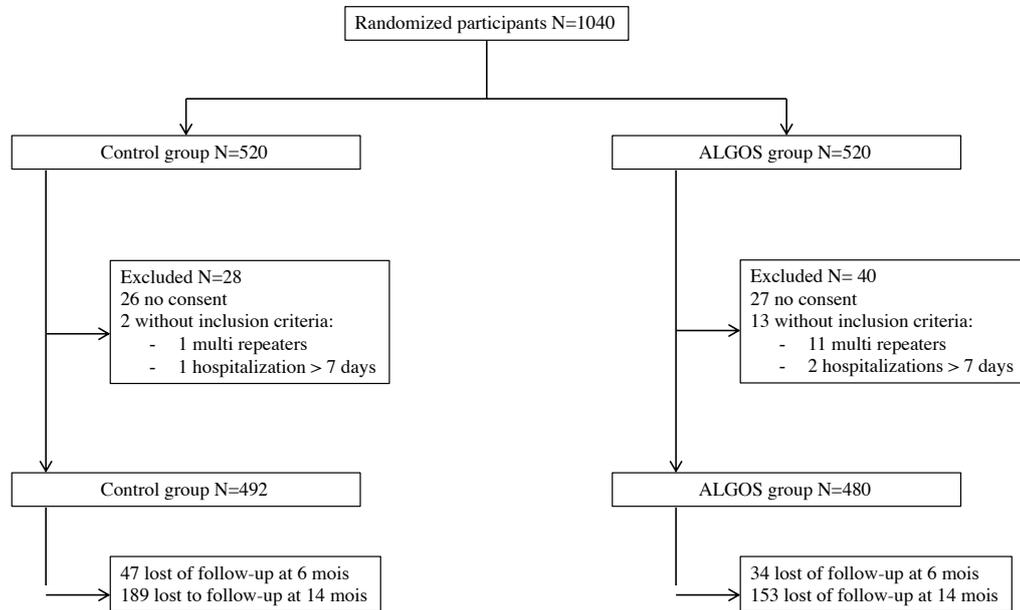


Figure 1 : Flow-chart of controlled randomization of the participants in the intent-to-treat analysis.

Table 1: Socio-demographic characteristics at baseline of patients in the ALGOS group and in the TAU group.

Variables	Groups	
	TAU (n=492)	ALGOS (n=480)
Age (years)	38.2 (13.2)	38.4 (13.5)
18-24	103 (20.9)	101 (21.0)
25-40	178 (36.2)	170 (35.4)
40-50	119 (24.2)	113 (23.5)
> 50	92 (18.7)	96 (20.0)
Genre	-	-
Female	313 (63.6)	305 (63.5)
Male	179 (36.4)	175 (36.5)
Family situation	-	-
Single	128 (26.1)	134 (28.0)
In a relationship	229 (46.6)	227 (47.4)
Separate	117 (23.8)	104 (21.7)
Widower	17 (3.5)	14 (2.9)
Professional situation	-	-
Active	274 (55.9)	257 (53.8)
Inactive	150 (30.6)	154 (32.2)
Student	43 (8.8)	45 (9.4)
Retirement	23 (4.7)	22 (4.6)

Table 2: Characteristics of actual suicide attempt (SA), history of SA and cares for patients in the ALGOS group and in the TAU group.

Variables	Groups	
	Mean (SD) or n (%)	
	TAU (N=492)	ALGOS (N=480)
First attempter	271 (55.1)	248 (51.7)
Total number of SA lifetime	-	-
1	271 (55.1)	259 (54.0)
2	120 (24.4)	139 (29.0)
>2	101 (20.5)	82 (17.1)
Number of SA in the last three years*	-	-
1	360 (73.5)	360 (75.0)
2	96 (19.6)	90 (18.8)
3	34 (6.9)	30 (6.3)
Actual SA and cares		
Evocation of the desire for suicide	169 (34.6)	165 (34.8)
Existence of a specific project	75 (15.3)	66 (13.8)
Leave a letter	62 (12.6)	63 (13.2)
Inobservance of treatment	84 (17.4)	88 (18.8)
Self-medication	95 (19.7)	94 (20.0)
Family history of mental disorders	149 (32.8)	171 (38.6)
Painful medical condition	71 (14.5)	68 (14.2)
Long-term medical condition	92 (18.7)	103 (21.5)
Social and emotional isolation	96 (19.6)	101 (21.4)
Painful life event for 6 months	306 (63.6)	310 (65.3)
Attempted drug absorption	456 (92.9)	456 (95.2)
Alcoholic during the gesture	211 (43.7)	206 (43.6)
Hospital stay at inclusion (in hours)	32.9 (31.3)	31.1 (27.6)
Appointment scheduled with a psychiatrist	263 (59.1)	241 (54.2)
Prescription of a treatment at the exit	100 (20.9)	93 (19.8)
Presence of a companion at the exit	410 (85.2)	399 (85.1)

SA : Suicide Attempt

TAU : Treatment As Usual

* SA at the inclusion was included

Table 3:
Logistic regression analysis showing factors associated with the suicide reattempt at 6 months and at 14 months in the TAU group (N=492).

Variables	Suicide reattempts							
	At 6 months				At 14 months			
	No (396)	Yes (96)	OR (95% IC)	<i>p</i>	No (361)	Yes (131)	OR 95% IC	<i>p</i>
Age (years)								
18-24	89 (22.5)	14 (14.6)	1.00	-	83 (23.0)	20 (15.3)	1.00	-
25-40	131 (33.1)	47 (49.0)	2.50 (0.98-6.40)	0.056	117 (32.4)	61 (46.5)	2.21 (1.02-4.76)	0.044
40-50	101 (25.5)	18 (18.8)	1.22 (0.45-3.31)	0.685	91 (25.3)	28 (21.0)	1.27 (0.57-2.78)	0.555
>50	75 (18.9)	17 (17.7)	1.59 (0.51-4.96)	0.414	70 (19.3)	22 (17.0)	1.36 (0.57-3.25)	0.484
First-attempter	224 (56.6)	46 (47.9)	0.69 (0.42-1.13)	0.139	-	-	-	-
Total number of SA*								
1	224 (56.6)	47 (49.0)	1.00	-	205 (56.9)	66 (50.0)	1.00	-
2	98 (24.7)	22 (22.9)	1.06 (0.56-2.00)	0.868	89 (24.6)	31 (23.8)	1.10 (0.60-2.01)	0.748
>2	73 (18.4)	28 (29.2)	1.83 (0.94-3.55)	0.074	67 (18.6)	34 (26.0)	1.61 (0.86-2.98)	0.132
Number of SA in the last 3 years								
1	301 (76.0)	61 (63.5)	1.00	-	274 (76.0)	86 (65.8)	1.00	-
2	73 (18.4)	22 (22.9)	1.51 (0.85-2.70)	0.460	67 (18.4)	30 (22.6)	1.42 (0.80-2.51)	0.229
3	22 (5.6)	13 (13.5)	2.75 (1.14-6.61)	0.025	20 (5.6)	15 (11.4)	2.35 (1.10-5.05)	0.028
Social and emotional withdrawal	72 (18.2)	25 (26.0)	1.59 (0.89-2.83)	0.115	60 (16.6)	37 (28.3)	1.99 (1.06-3.72)	0.032
Association with alcohol	-	-	-	-	150 (41.5)	65 (49.8)	1.42 (0.88-2.29)	0.153
At least 1 psychiatric disorder at the MINI	202 (51.0)	69 (71.9)	2.40 (0.84-6.80)	0.094	-	-	-	-
At least 2 psychiatric disorders at the MINI	129 (32.6)	51 (53.1)	2.36 (0.92-6.00)	0.070	109 (30.2)	59 (45.0)	1.95 (1.02-3.73)	0.043
Actual or pasted anxiety disorder (MINI)	165 (41.7)	56 (58.3)	1.91 (0.85-4.27)	0.110	160 (44.3)	75 (57.2)	1.70 (0.74-3.89)	0.195
Actual mood disorder (MINI)	126 (31.8)	40 (41.7)	1.61 (0.80-3.24)	0.015	-	-	-	-
Actual substance use disorder (MINI)	95 (24.0)	41 (42.7)	2.52 (1.21-5.24)	0.015	79 (21.8)	53 (40.4)	2.45 (1.21-4.98)	0.015
Substance use disorder in the past (MINI)	144 (36.4)	57 (59.4)	2.59 (1.23-5.46)	0.015	141 (39.0)	76 (58.0)	2.19 (1.09-4.37)	0.028
MMq1	161 (40.7)	49 (51.0)	1.56 (0.90-2.70)	0.110	143 (39.5)	67 (51.2)	1.63 (1.00-2.66)	0.050
MMq2	-	-	-	-	165 (45.8)	71 (54.0)	1.41 (0.84-2.37)	0.191
MMq3	56 (14.1)	25 (26.0)	2.10 (1.19-3.72)	0.011	48 (13.4)	32 (24.7)	2.14 (1.17-3.94)	0.015
Positive score of suicidal ideation	-	-	-	-	-	-	2.11 (0.69-6.45)	0.172
Feeling sick	-	-	-	-	118 (32.8)	69 (53.0)	2.33 (0.79-6.85)	0.112
Aid received**	-	-	-	-	284 (78.6)	82 (62.6)	0.45 (0.13-1.53)	0.178
Hospitalization in psychiatry**	41 (10.4)	57 (59.4)	12.55 (4.52-34.89)	<.001	60 (16.7)	79 (60.3)	7.94 (3.73-16.91)	<.001
Time spent in psychiatric hospital** (days)								
0	354 (89.4)	40 (41.7)	1.00	-	256 (71.0)	48 (36.5)	1.00	-
Between 1 and 10	11 (2.8)	20 (20.8)	15.73 (6.78-36.48)	<.001	21 (5.7)	28 (21.4)	8.64 (2.62-28.48)	0.001
> 10	31 (7.8)	36 (37.5)	11.00 (3.06-39.50)	0.001	85 (23.4)	55 (41.9)	3.80 (1.16-12.38)	0.030
Consultation with a psychiatrist** (number)								
0	203 (52.3)	31 (32.3)	1.00	-	-	-	-	-
Between 1 and 5	67 (16.9)	20 (20.8)	1.97 (0.92-4.21)	0.078	-	-	-	-
> 5	126 (31.8)	45 (46.9)	2.30 (0.91-5.85)	0.077	-	-	-	-

* Lifetime **since the inclusion

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview ; SA: Suicide Attempt ; TAU : Treatment As Usual

Table 4:
Logistic regression analysis factors associated with the suicide reattempts at 6 months and at 14 months in the ALGOS group
(N=480)

Variables	Suicide reattempts At 6 months				At 14 months			
	No (411)	Yes (69)	OR (95% IC)	<i>p</i>	No (361)	Yes (131)	OR (95% IC)	<i>p</i>
Men	142 (34.6)	33 (47.4)	1.07 (0.99-1.16)	0.104	-	-	-	-
Professional situation								
Active	-	-	-	-	205 (55.4)	53 (48.3)	1.00	-
Inactive	-	-	-	-	110 (29.8)	44 (39.9)	1.54 (0.94-2.52)	0.087
Student	-	-	-	-	35 (9.5)	10 (8.9)	1.03 (0.37-2.88)	0.949
Retirement	-	-	-	-	20 (5.2)	3 (3.1)	0.67 (0.18-2.48)	0.551
First-attempter	224 (54.5)	24 (34.6)	0.91 (0.85-0.97)	0.005	212 (58.8)	36 (27.2)	0.35 (0.19-0.64)	0.001
Total number of SA*								
1	231 (56.2)	28 (40.4)	1.00	-	218 (59.0)	41 (37.0)	1.00	-
2	116 (28.3)	23 (32.9)	1.06 (0.98-1.14)	0.148	99 (26.7)	40 (36.7)	2.22 (1.24-4.00)	0.008
>2	64 (15.5)	18 (26.5)	1.12 (1.02-1.24)	0.018	53 (14.3)	29 (26.5)	3.02 (1.49-6.12)	0.003
Number of SA in the last 3 years								
1	316 (76.8)	44 (64.2)	1.00	-	290 (78.3)	70 (63.9)	1.00	-
2	73 (17.8)	17 (24.6)	1.07 (0.98-1.17)	0.138	61 (16.6)	29 (26.0)	1.93 (1.12-3.32)	0.018
3	22 (5.5)	8 (11.0)	1.14 (0.99-1.31)	0.061	19 (5.1)	11 (10.3)	2.51 (1.08-5.84)	0.033
Intent to die	-	-	-	-	121 (32.7)	47 (42.7)	1.51 (0.92-2.47)	0.101
Non-observance of treatment	72 (17.6)	20 (29.6)	1.10 (1.01-1.20)	0.027	59 (15.9)	34 (30.9)	2.35 (1.23-4.50)	0.011
Painful medical disease	54 (13.2)	14 (20.9)	1.08 (0.98-1.19)	0.108	-	-	-	-
Self-medication	-	-	-	-	68 (18.4)	30 (27.3)	1.63 (0.95-2.81)	0.079
Family history of psychiatric disorder	-	-	-	-	136 (36.8)	51 (46.4)	1.45 (0.82-2.56)	0.195
Social and emotional withdrawal	84 (20.4)	20 (28.6)	1.06 (0.97-1.16)	0.198	70 (18.9)	34 (30.9)	1.94 (1.17-3.23)	0.010
Association with alcohol	165 (40.1)	45 (64.6)	1.13 (1.05-1.21)	<0.001	151 (40.8)	58 (52.7)	1.61 (0.96-2.96)	0.071
Treatment after SA	79 (19.3)	18 (26.7)	1.06 (0.97-1.15)	0.179				
With someone after SA	353 (86.0)	52 (75.7)	0.91 (0.83-1.00)	0.051	318 (85.9)	88 (80.0)	0.64 (0.32-1.26)	0.194
At least 1 psychiatric disorder (MINI)	-	-	-	-	152 (40.8)	58 (52.7)	2.02 (0.87-4.70)	0.097
At least 2 psychiatric disorders at (MINI)	140 (34.1)	37 (53.0)	1.11 (0.96-1.28)	0.152	99 (26.8)	51 (46.4)	2.31 (1.21-4.41)	0.013
Actual or past anxiety disorder (MINI)	-	-	-	-	91 (24.6)	42 (38.2)	1.85 (0.78-4.38)	0.150
Actual or past eating disorder (MINI)	-	-	-	-	46 (12.4)	29 (26.4)	2.53 (0.97-6.61)	0.057
Actual substance use disorder (MINI)	96 (23.2)	28 (39.9)	1.12 (0.98-1.28)	0.091	87 (23.5)	46 (41.8)	2.30 (0.85-6.61)	0.094
Actual or past substance use disorder (MINI)	-	-	-	-	120 (32.4)	53 (48.2)	1.95 (0.87-4.40)	0.101
MMq2	-	-	-	-	164 (44.3)	59 (53.6)	1.50 (0.85-2.64)	0.158
MMq3	64 (15.5)	25 (36.4)	1.19 (1.08-1.30)	<0.001	55 (14.9)	35 (31.8)	2.67 (1.48-4.83)	0.001
Positive score of suicidal ideation	86 (20.9)	32 (46.8)	1.13 (1.03-1.25)	0.009	86 (23.2)	44 (40.0)	2.25 (1.11-4.58)	0.027
Feeling sick	-	-	-	-	97 (26.2)	51 (46.4)	2.38 (1.02-5.57)	0.046
Aid received**	-	-	-	-	325 (87.8)	88 (80.0)	0.55 (0.27-1.14)	0.105
Hospitalization in psychiatry**	43 (10.4)	37 (52.9)	1.46 (1.29-1.66)	<0.001	59 (15.9)	68 (61.8)	8.66 (3.70-20.28)	<0.001
Time spent in psychiatric hospital** (days)								

Table 5:

Multivariate logistic regression analysis showing specific predictive factors of the suicide reattempt at 6 months and at 14 months in the ALGOS group (N=480) and in the TAU group (N=472).

Variables	Suicide reattempts							
	At 6 months				At 14 months			
	ALGOS		TAU		ALGOS		TAU	
	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
First-attempter*	0.52 (0.24-1.12)	0.094	-	-	0.48 (0.22-1.03)	0.060	-	-
Association with alcohol	2.45 (1.27-4.74)	0.008	-	-	-	-	-	-
Non-observance of treatment*	-	-	-	-	2.07 (0.90-1.18)	0.086	-	-
MMq3	-	-	-	-	1.86 (0.88-3.93)	0.101	-	-
Aid received**	-	-	-	-	0.48 (0.20-1.18)	0.109	-	-
Suicidal ideation**	2.55 (0.62-10.46)	0.176	-	-	1.87 (0.73-4.78)	0.180	-	-
Hospitalization in psychiatry**	8.33 (4.13-16.82)	<.001	-	-	-	-	8.02 (3.68-17.48)	<.001
Number of SA in the last 3 years *	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	1.00	-	-	-	1.00	-
2	-	-	1.38 (0.68-2.82)	<.001	-	-	1.35 (0.62-2.96)	0.437
> 2	-	-	2.87 (1.03-8.00)	0.001	-	-	2.39 (0.96-5.93)	0.061
Social and emotional withdrawal*	-	-	-	-	-	-	1.84 (0.84-4.04)	0.124
MMq3	-	-	-	-	-	-	1.59 (0.70-3.60)	0.259
Actual or past substance use disorder (MINI)	-	-	2.33 (1.10-4.95)	0.028	-	-	1.79 (0.79-4.97)	0.155
Time spent in psychiatric hospital** (days)	-	-	-	-	-	-	-	-
0	-	-	1.00	-	1.00	-	-	-
Between 1 and 10	-	-	16.88 (7.02-40.58)	0.370	11.57 (4.81-27.85)	<.001	-	-
> 10	-	-	11.30 (3.13-40.76)	0.043	6.82 (2.21-21.01)	0.002	-	-

* at the inclusion **since the inclusion -

MINI : Mini International Neuropsychiatry Interview ; SA : Suicide Attempt ; TAU : Treatment As Usual

3 . SUICIDE, TROUBLE BIPOLAIRE ET RYTHMES CIRCADIENS

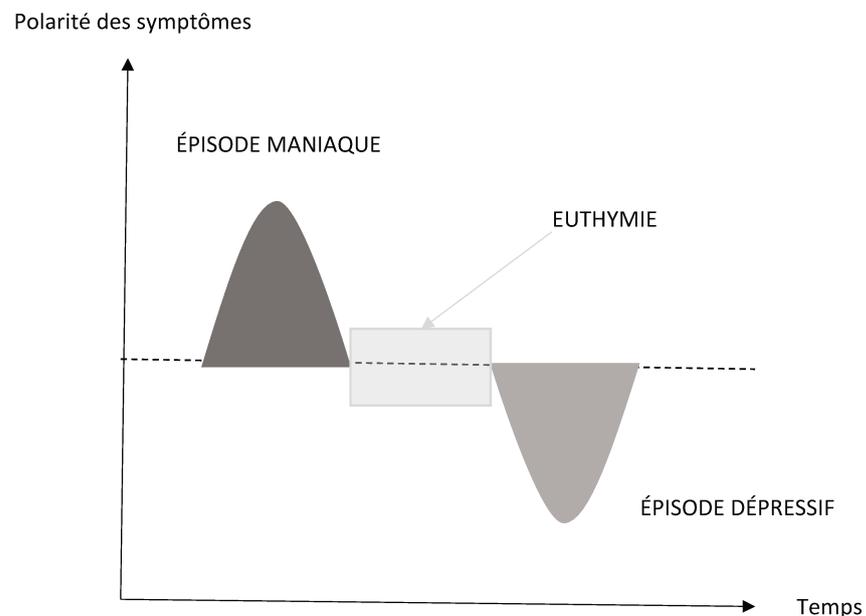
*« I hate being Bi-Polar – It's awesome. »
Kanye West*

3.1 Définitions

3.1.1 Les troubles bipolaires

Les troubles bipolaires (TB) sont des pathologies du cerveau qui se définissent par des variations de l'humeur et de l'énergie (cf. Figure 5), diminuées lors d'un épisode dépressif, augmentées lors d'un épisode hypomaniaque ou maniaque selon l'intensité des symptômes, et entrecoupées de phases « normothymiques » durant lesquelles peuvent perdurer des symptômes résiduels tels que des altérations cognitives, des troubles du sommeil et des rythmes circadiens, ainsi que des systèmes immuno-inflammatoire, métabolique et neurophysiologique (Kaltenboeck et al., 2016).

Figure 5 : Troubles Bipolaires : variations de l'humeur et de l'énergie



Les TB sont des pathologies sévères et fréquentes qui touche entre 1 à 4 % de la population mondiale pour les formes typiques et jusqu'à 10% pour les formes moins typiques (Merikangas et al., 2007). Les différents types de TB sont résumés dans l'Annexe 1 selon les critères du DSM-5 (American Psychiatric Association (APA), 2013; Kaltenboeck et al., 2016). Les TB font l'objet d'une véritable préoccupation en santé publique car le taux de rechute dans l'année est d'environ 60%, et que de nombreuses comorbidités tant psychiatriques que non psychiatriques y sont souvent associées (Kaltenboeck et al., 2016). Selon l'OMS, les TB font partie des dix maladies les plus invalidantes avec des patients qui ont une espérance de vie diminuée de dix ans en moyenne (Collins et al., 2011; Phillips and Kupfer, 2013).

3.1.2 Les rythmes circadiens

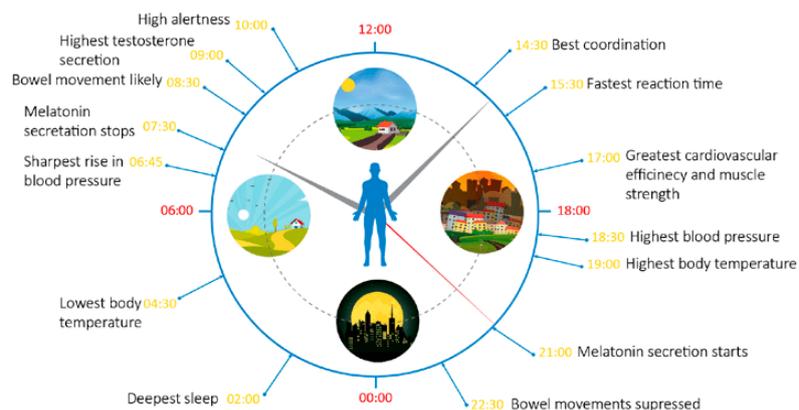
Un rythme biologique est caractérisé par sa période (intervalle de temps séparant la survenue de deux phénomènes identiques), son amplitude : le maximum (pic ou acrophase) et le minimum (creux ou bathyphase) de sa valeur, son niveau moyen de valeur, et sa phase par rapport à un temps de référence (Smolensky and Lamberg, 2001).

Les différents rythmes biologiques sont classés selon leur périodicité à savoir :

- Inférieure à 24h : rythmes ultradiens : par exemple le sommeil paradoxal,
- Supérieure à 24h : rythmes infradiens : par exemple les saisons,
- D'environ 24h : rythmes circadiens : par exemple l'alternance veille-sommeil.

Le terme circadien vient du latin « *circa dies* », signifiant « cycle autour d'un jour », et définissent donc l'ensemble des rythmes biologiques caractérisés par l'alternance de périodes d'une durée d'environ 24 heures (Halberg, 1963) (cf. Figure 6). On parle de rythmes nyctéméraux lorsque la période est d'une durée exactement égale à 24h, comportant un jour et une nuit. Les rythmes circadiens se caractérisent par leur nature endogène, c'est-à-dire qu'en l'absence de synchronisateurs extérieurs ils adoptent un rythme de vigilance différent de 24h, ils sont déterminés génétiquement et doués d'une certaine plasticité (Smolensky and Lamberg, 2001). Ces variations circadiennes permettent de réguler de nombreux mécanismes et activités biologiques, physiologiques, psychologiques et comportementaux chez tous les êtres vivants, animaux, plantes, organes unicellulaires et êtres humains (Smolensky and Lamberg, 2001).

Figure 6 : Rythmes circadiens chez l'être humain (figurée adaptée de Smolensky et Lamberg)



Parmi les rythmes circadiens, *l'alternance veille-sommeil* est un état physiologique qui se caractérise par des périodes d'éveil et de sommeil qui se définit par la suppression temporaire et réversible de la vigilance, le ralentissement du métabolisme, et fait intervenir différents systèmes cérébraux permettant de maintenir le cycle jour-nuit et d'en assurer une durée et une qualité suffisantes et nécessaires (Poirot and Schröder, 2016). En effet, le sommeil a de nombreuses fonctions physiologiques en rétablissant la fatigue physique et psychique, et il intervient dans de nombreuses fonctions cognitives telles que la prise de décision, l'apprentissage, le langage, la mémoire et les processus de consolidation mnésique (Chambers, 2017). Bien que le sommeil soit soumis à l'influence de facteurs endogènes et exogènes, que le besoin de sommeil varie selon chaque personne, le sommeil survient tous les jours et chaque nuit se compose de 4 à 5 cycles de sommeil d'une durée d'environ 90 minutes.

Afin de définir au mieux ces troubles du sommeil, il existe trois systèmes de classification : ISCD-3 (International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition), la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10^e édition) et le DSM-5 (Poirot and Schröder, 2016).

L'insomnie est définie par la difficulté à initier ou à maintenir le sommeil, et se caractérise par la plainte d'un sommeil absent ou non réparateur entraînant un retentissement sur le fonctionnement diurne avec des maux de tête, somnolence, irritabilité, baisse de vigilance et de performances, etc., dont l'intensité sur la qualité de vie en journée témoigne de la gravité de l'insomnie (Poirot and Schröder, 2016). En fonction de la durée et de la causalité, on peut distinguer l'insomnie d'endormissement, la plus fréquente et souvent la conséquence d'une mauvaise hygiène de vie ou d'un trouble anxieux, et l'insomnie de seconde partie de nuit qui peut être un signe précurseur d'un syndrome dépressif.

Dans les parasomnies, comportements moteurs ou psychomoteurs anormaux qui surviennent pendant le sommeil, lors de l'endormissement ou du réveil, se distinguent en parasomnies du sommeil lent profond (sommambulisme, terreurs nocturnes, éveils confusionnels), et parasomnies du sommeil paradoxal (cauchemars, troubles du comportement en sommeil paradoxal, paralysies du sommeil (Poirot and Schröder, 2016). *Les cauchemars* sont des rêves dont la charge émotionnelle négative entraîne la peur, l'horreur et

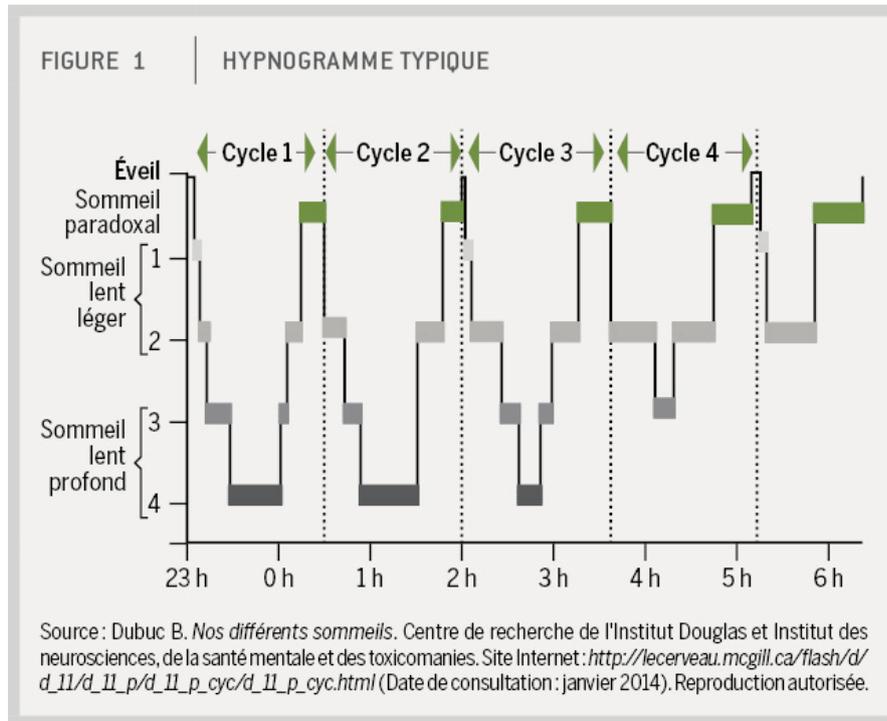
le réveil de la personne dans un état de désespoir et d'anxiété avec un souvenir intense qui est à l'origine d'un éveil nocturne prolongé.

Il existe également ***des troubles veille-sommeil liés aux rythmes circadiens*** qui comprennent les retards de phase et les avances de phase pouvant être épisodiques, persistants ou récurrents, et ne doivent pas être confondus avec le syndrome du décalage horaire (Campbell et al., 1999).

3.1.3 Évaluation des rythmes circadiens

Depuis les années 1960 le sommeil a été largement étudié avec ***la polysomnographie***, et c'est grâce aux variations des activités cérébrale et musculaire que deux types de sommeil sont distingués et se succèdent au cours d'une nuit : le sommeil lent (léger et profond) avec une prédominance d'ondes lentes, et le sommeil paradoxal avec des ondes rapides similaires à un état de veille (Poirot and Schröder, 2016). La polysomnographie est donc l'examen de référence pour analyser l'architecture du sommeil permettant un enregistrement de plusieurs variables physiologiques : l'activité cérébrale avec l'électroencéphalogramme (EEG), le tonus musculaire axial avec l'électromyogramme (EMG), les mouvements oculaires avec l'électro-oculographie (EOG), les fréquences cardiaque et respiratoire avec un électrocardiogramme (ECG) et un saturomètre. ***L'hypnogramme*** représente les différents stades du sommeil qui sont codifiés par des normes internationales (cf. Figure 7) (Poirot and Schröder, 2016). En sommeil lent, l'EEG, les mouvements oculaires, le tonus musculaires, la respiration, la température corporelle, les fréquences cardiaque et respiratoire, etc..., se ralentissent avec la profondeur du sommeil. Le sommeil lent léger comporte la phase d'endormissement où peuvent survenir des hallucinations, et le sommeil lent profond est caractérisé par des ondes lentes profondes de grandes amplitudes. En sommeil paradoxal, il existe une composante « tonique » continue et une composante « phasique » ponctuelle, avec une activité du système nerveux central se manifestant par une désynchronisation à l'EEG, un tonus musculaire postural aboli et des mouvements oculaires rapides (*d'où le terme REM Sleep pour Rapid Eyes Movement Sleep*).

Figure 7 : Hypnogramme : les différentes phases de sommeil et de veille (figure adaptée de Dubuc)



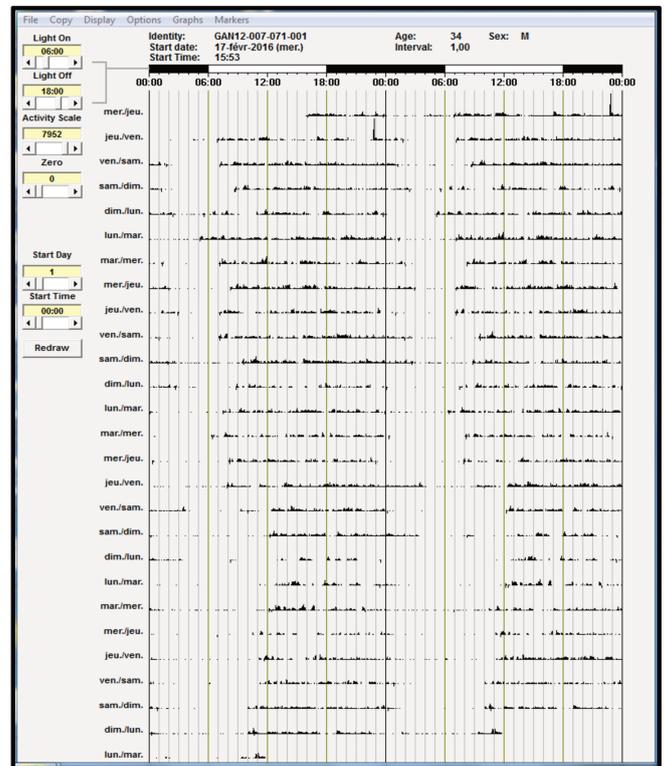
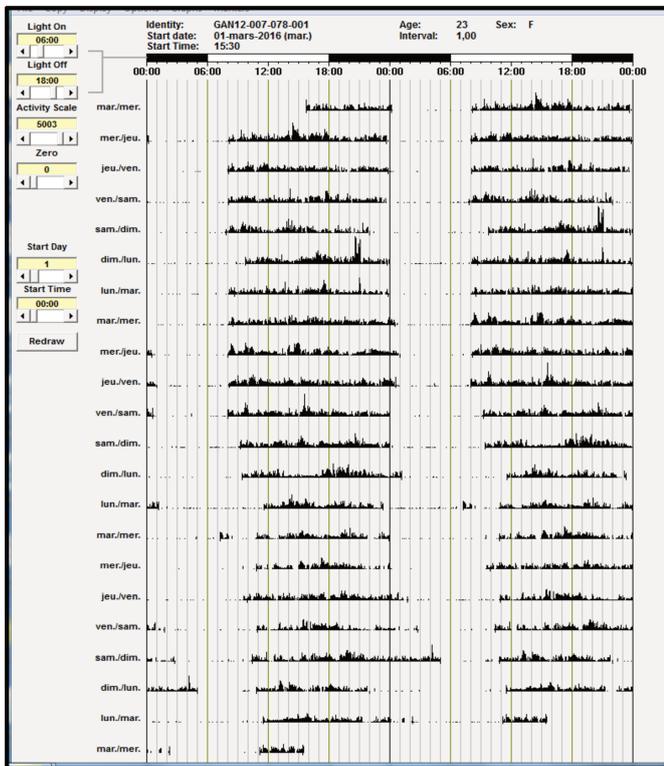
L'évaluation des phases de sommeil peut également être réalisée avec *l'actigraphie* qui mesure la quantité de mouvements d'une personne sur une durée significative durant les périodes de veille et de sommeil grâce à un bracelet du poids et de la taille d'une montre composé d'une puce électronique (accéléromètre) placé au niveau du poignet de la main non dominante de la personne (Cf. Figure 8) (Morgenthaler et al., 2007). L'enregistrement de l'amplitude et de l'intensité des mouvements de la personne permet ainsi d'objectiver le contraste entre la période de veille et de sommeil (Cf. Figure 8) (De Weerd, 2014). L'actigraphie est une technique médicale objective, non-invasive, dont l'utilisation est de plus en plus fréquente et large en pratique médicale courante, et permet de mettre en évidence les troubles du cycle veille-sommeil tant en population générale, de l'enfant au sujet âgé, que chez des patients souffrant de troubles psychiatriques (De Weerd, 2014; Morgenthaler et al., 2007). Elle présente des avantages par rapport à la polysomnographie, notamment des mesures dans des conditions écologiques de jour et de nuit chez des patients souffrant de troubles psychiatriques, dont les données enregistrées ont une durée de vie plus longue, et dont la

technique est simple, facile d'accès, peu chère et peu gênante pour la personne (Campbell et al., 1999; Geoffroy et al., 2015).

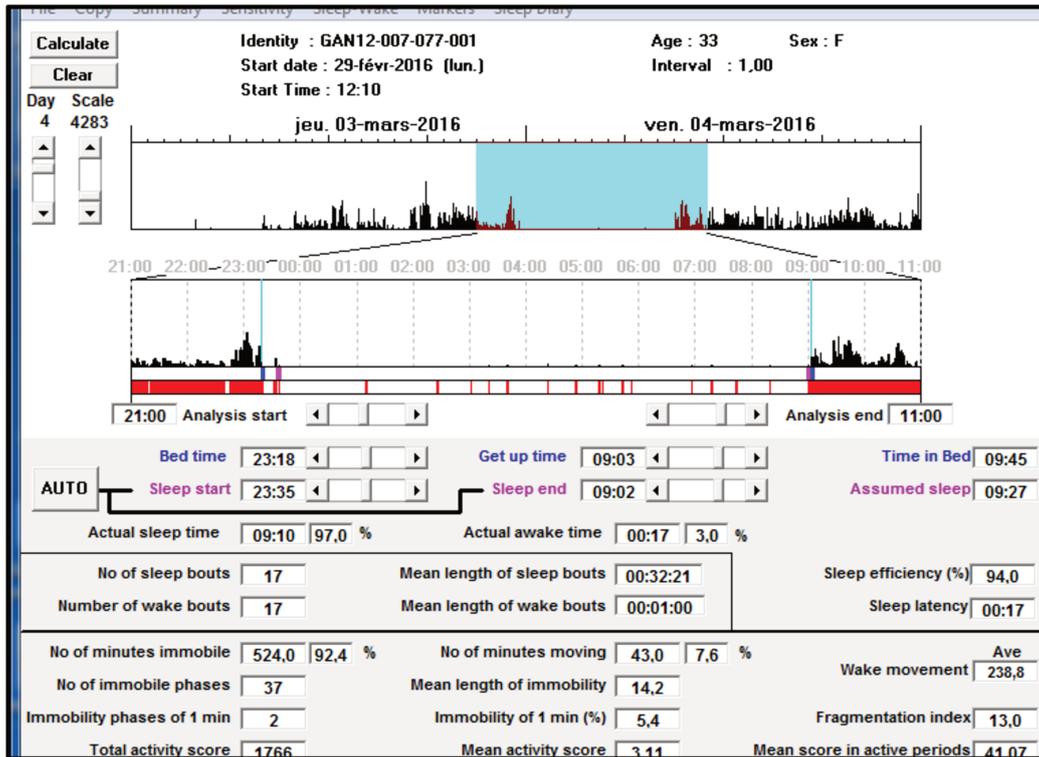
Figure 8 : L'actigraphie en pratique clinique



Actiwatch AW-7



Enregistrements des tracés actigraphiques durant 21 jours



Analyse du signal d'actigraphie jour par jour

Date	Analysis Period							Mean Values
	29-févr-2016	01-mars-2016	02-mars-2016	03-mars-2016	04-mars-2016	05-mars-2016	06-mars-2016	
Day	lun.	mar.	mer.	jeu.	ven.	sam.	dim.	
Bed time	23:56	23:55	23:37	23:18	00:15	23:29	23:14	
Get up time	09:15	09:00	08:02	09:03	08:55	08:40	09:50	
Time in bed	09:19	09:05	08:25	09:45	08:40	09:11	10:36	09:21:29
Sleep start	00:05	00:06	00:03	23:35	00:24	23:54	23:45	
Sleep end	09:15	08:45	08:02	09:02	08:14	08:40	09:20	
Assumed sleep	09:10	08:39	07:59	09:27	07:50	08:46	09:35	08:26:44
Actual sleep time	08:48	08:15	07:30	09:10	07:23	08:19	09:06	07:57:42
Actual sleep (%)	96,0	95,4	93,9	97,0	94,3	94,9	95,0	93,87
Actual wake time	00:22	00:24	00:29	00:17	00:27	00:27	00:29	00:29:03
Actual wake (%)	4,0	4,6	6,1	3,0	5,7	5,1	5,0	5,26
Sleep efficiency	94,5	90,8	89,1	94,0	85,2	90,6	85,8	84,57
Sleep latency	00:09	00:11	00:26	00:17	00:09	00:25	00:31	00:25:44
Sleep bouts	18	16	16	17	17	17	17	18,74
Wake bouts	19	16	16	17	16	17	17	18,52
Mean sleep bout time	00:29:20	00:30:56	00:28:08	00:32:21	00:26:04	00:29:21	00:32:07	00:27:11
Mean wake bout time	00:01:09	00:01:30	00:01:49	00:01:00	00:01:41	00:01:35	00:01:42	00:01:34
Immobile mins	515,0	480,0	433,0	524,0	432,0	483,0	536,0	460,57
Immobile time (%)	93,6	92,5	90,4	92,4	91,9	91,8	93,2	90,39
Moving mins	35,0	39,0	46,0	43,0	38,0	43,0	39,0	46,17
Moving time (%)	6,4	7,5	9,6	7,6	8,1	8,2	6,8	8,65
No of immobile phases	28	29	32	37	29	35	32	34,30
Mean length immobility	18,4	16,6	13,5	14,2	14,9	13,8	16,8	13,43
One Minute immobility	5	0	5	2	3	3	5	3,91
One Min immobility (%)	17,9	0,0	15,6	5,4	10,3	8,6	15,6	10,65
Total activity score	1862	2819	3023	1766	2950	3231	3421	3020,35
Mean activity score	3,39	5,43	6,31	3,11	6,28	6,14	5,95	5,48
Mean score in active periods	53,20	72,28	65,72	41,07	77,63	75,14	87,72	64,04
Fragmentation index	24,3	7,5	25,2	13,0	18,4	16,8	22,4	19,78
Avg wake movement	239,0	251,8	228,8	238,8	298,2	237,7	254,6	267,83

Paramètres actigraphiques jour par jour et moyenne des 21 jours

3.2 Suicide, Trouble Bipolaire et Rythmes Circadiens

3.2.1 Épidémiologie

La mortalité des patients souffrant de TB est fortement associée aux taux de suicide qui est vingt à trente fois supérieur qu'en population générale (Pompili et al., 2013). Sur la vie entière, 20% des patients souffrant de TB se suicident, entre 25 et 50% tentent de se suicider, et un patient sur deux avec un début précoce de la maladie a des conduites suicidaires (Geoffroy et al., 2013). La prévention du suicide dans les TB est donc un enjeu majeur de santé publique. Ainsi, dans l'objectif d'améliorer le dépistage des patients à risque et de mieux les traiter, certains facteurs de risque de suicide ont été associés aux TB tels que la qualité de vie altérée, la présence d'évènements de vie stressants, les antécédents familiaux de suicide, les patients de jeune âge, l'âge de début précoce du TB, les traumatismes dans l'enfance, les premiers épisodes de tonalité dépressive, le TB de type II, la prédominance d'épisodes dépressifs ou mixtes, des variations génétiques etc. (Costa et al., 2015), ainsi que la sévérité de la TS et les antécédents familiaux de TS (Guillaume et al., 2010).

Cependant, la recherche de ces facteurs reconnus chez les patients souffrant de TB permet certes de cibler les patients à risque de conduites suicidaires mais les taux ne sont pas nuls et les patients avec TB restent à haut risque de suicide. Ainsi, des études concernant des anomalies d'autres marqueurs ont été menées avec notamment une attention toute particulière sur les rythmes circadiens, le sommeil et les saisons. En effet, ces comportements humains ont un impact tant dans la variation symptomatologique que dans les rechutes thymiques des TB (Etain et al., 2011; Geoffroy et al., 2014; McClung, 2007). Les TB sont très souvent associés à des perturbations du sommeil présentent chez environ 70% des patients avec TB contre 40% sans TB, indépendamment de la symptomatologie dépressive (McDonald et al., 2017). Ces anomalies sont donc présentes au cours des phases aiguës (maniaques et dépressives), et certaines persistent en période de rémission, ce qui justifie de les qualifier d'anomalies « traits » des TB, c'est-à-dire stables dans le temps (Geoffroy et al., 2015). Une récente étude s'est particulièrement intéressée aux troubles du sommeil (insomnie, hypersomnie, retard de phase, réveils nocturnes) dans les TB, mettant en évidence que seulement 5% des patients en phase maniaque, 4% en phase dépressive et 17% en phase euthymique, ne présentaient pas de troubles du sommeil (Kanady et al., 2015). Un récent

modèle permet d'expliquer les interactions entre les différentes phases des TB, les anomalies des rythmes circadiens et la participation de plusieurs facteurs cliniques, biologiques et génétiques (Geoffroy, 2018).

Certaines anomalies de ces marqueurs chronobiologiques ont également étaient associées à des comportements suicidaires, avec des variations saisonnières des taux de suicide influencées par l'alternance jour/nuit et des facteurs environnementaux (Maldonado and Kraus, 1991; Preti, 1997; Preti and Miotto, 2001), ainsi que des troubles spécifiques du sommeil associés au suicide chez des patients en phase dépressive (Ağargün et al., 1997). Dans les données épidémiologiques actuelles prenant en compte une évaluation multidimensionnelle du risque suicidaire, des troubles du sommeil ont largement été retrouvés chez les personnes suicidaires, principalement insomnie, hypersomnie, cauchemars et attaques de panique nocturnes (Singareddy and Balon, 2001). Ainsi, selon la SAMHSA (*Substance Abuse and Mental Health Service Administration*), les troubles du sommeil font partie des dix signes d'alerte à considérer lors de l'évaluation du risque suicidaire ("Help Prevent Suicide | SAMHSA - Substance Abuse and Mental Health Services Administration," n.d.).

3.2.2 Article 2. Une revue de la littérature : saisons, rythmes circadiens et sommeil dans la vulnérabilité suicidaire

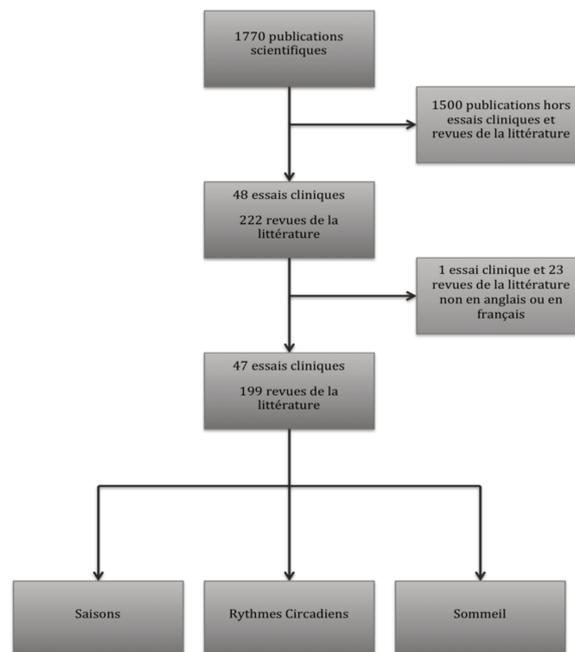
3.2.2.1 *Stratégie de la recherche de la revue de la littérature*

Dans ce contexte d'identification de facteurs de risque spécifiques associés au suicide, l'objectif de cette première partie était d'examiner l'influence des saisons, des rythmes circadiens et du sommeil dans les conduites suicidaires.

Pour cela, nous avons effectué un point sur la littérature scientifique actuelle par une recherche bibliographique effectuée jusqu'à février 2017 parmi les données de la base électronique PubMed concernant les publications scientifiques traitant de l'effet des ces différents marqueurs chronobiologiques sur le suicide, les tentatives de suicide et les idées suicidaires. Les termes MeSh suivants ont été utilisés: « (« suicide » OR « suicidality » OR

« suicide attempt ») AND ((« circadian rhythms » OR « circadian ») OR (« sleep disturbances » OR « sleep ») OR (« seasonality » OR seasons” OR season”)). Nous avons uniquement retenu les essais cliniques et revues de la littérature rédigés en anglais et en français. Les résultats sont résumés dans la figure 9.

Figure 9 : Flow-chart de la sélection des publications de la revue de la littérature scientifique.



3.2.2.2 Discussion des principaux résultats

Les données de la littérature scientifique actuelle montrent l'existence d'une influence des saisons, des rythmes circadiens et du sommeil sur les conduites suicidaires. En effet, il existe un pic principal de suicides au printemps et un pic moindre en automne chez les femmes avec symptomatologie dépressive, des variations circadiennes existent pour les TS et les suicides en fonction de l'âge et du sexe, et les insomnies, cauchemars et périodes d'éveil prolongées la nuit sont plus fréquentes chez les patients suicidaires. Une meilleure identification de ces facteurs chronobiologiques de vulnérabilité suicidaire permettrait de mieux comprendre la physiologie des conduites suicidaires notamment chez des personnes souffrant de troubles psychiatriques, et d'améliorer la démarche de soins en proposant une médecine plus efficiente basée sur la reconnaissance de facteurs de risque personnalisés de

suicide. L'ensemble de ces données suggèrent donc l'existence de liens entre ces différents rythmes, le suicide et les TB, ce qui nous a conduit dans une démarche exploratoire, à caractériser de façon subjective et objective des biomarqueurs des rythmes circadiens associés à la vulnérabilité suicidaire chez des patients souffrant de TB.

ARTICLE 2

L'ENCÉPHALE

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.em-consulte.com/produit/ENCEP

Saisons, rythmes circadiens, sommeil et vulnérabilité aux conduites suicidaires
Seasons, circadians rhythms, sleep and suicidal behaviors

Victoire BENARD, Pierre A. GEOFFROY, Frank BELLIVIER,

L'Encéphale (2015) ;41(4 Suppl 1) : S29-37

Saisons, Rythmes Circadiens, Sommeil et Vulnérabilité aux Conduites Suicidaires
Seasons, circadian rhythms, sleep and suicidal behaviors vulnerability

Victoire BENARD^{1,2}, Pierre Alexis GEOFFROY^{3,4,6,7}, Frank BELLIVIER^{3,5,6,7*}

- 1) Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHRU), Lille, F-59000, France ;
- 2) Université de Lille, Lille, F-59000, France ;
- 3) Inserm, U1144, Paris, F-75006, France ;
- 4) Université Paris Descartes, UMR-S 1144, Paris, F-75006, France ;
- 5) Université Paris Diderot, UMR-S 1144, Paris, F-75013, France ;
- 6) AP-HP, GH Saint-Louis - Lariboisière - Fernand Widal, Pôle Neurosciences, 75475 Paris Cedex 10, France;
- 7) Fondation FondaMental, Créteil, 94000, France.

***Correspondance à l'auteur :**

Professeur Frank BELLIVIER

Service de Psychiatrie Adulte, Service de Médecine Addictologique

Centres Experts Bipolaire et Dépression Résistante de la fondation FondaMental

Hôpital Fernand Widal

200, rue du Faubourg Saint-Denis

75475 Paris Cedex 10

Tel Bureau : 01 40 05 42 25 Tel Secrétariat : 01 40 05 48 69 Fax : 01 40 05 49 33

E-mail : frank.bellivier@inserm.fr

Type de papier : Revue de la littérature

Conflit d'intérêt : Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt pouvant influencer en partie ou en totalité ce travail.

Mots-clefs : suicides, rythmes circadiens, saisonnalité, gènes circadiens, biomarqueurs circadiens.

Keywords: Suicide, circadian rhythms, seasonality, circadian genes, circadian biomarkers.

RÉSUMÉ

Les conduites suicidaires sont fréquentes en population générale et sont un problème majeur de santé publique. Dans l'objectif d'une meilleure prévention des conduites suicidaires et d'une réduction globale de la mortalité par suicide, il apparaît crucial d'identifier les facteurs de risque de la vulnérabilité suicidaire. Cette revue a pour but de faire le point sur l'influence de la saisonnalité, des rythmes circadiens, et du sommeil sur les conduites suicidaires. Les données démontrent l'existence de variations saisonnières des taux de suicides et des moyens utilisés avec un pic principal de suicides au printemps et un second pic en automne qui semble corrélérer avec les symptômes dépressifs. Cette saisonnalité du suicide subit l'influence de facteurs climatiques et biologiques dont des anomalies de sécrétion de la mélatonine, du cortisol et de la sérotonine. Une distribution journalière des tentatives de suicides et des suicides aboutis laissent suggérer l'implication de certains gènes et biomarqueurs circadiens dans la vulnérabilité suicidaire. Par ailleurs, il existe des troubles du sommeil spécifiques aux comportements suicidaires, parfois isolés de toute symptomatologie dépressive, ainsi qu'une efficacité dans la suicidalité de certaines thérapies centrées sur le sommeil et les rythmes circadiens. Ainsi, une meilleure identification de la saisonnalité, des rythmes circadiens et du sommeil dans les conduites suicidaires pourrait permettre une meilleure prévention du passage à l'acte suicidaire.

ABSTRACT

Introduction: Suicidal behaviors are common in the general population and are so a major public health problem. In order to improve suicide prevention and to reduce the mortality by suicide, it appears essential to better identify suicide risk factors. Seasonality, circadian rhythms and sleep abnormalities have already associated with numerous psychiatric disorders. This review aimed to characterize the associations between seasonality, circadian rhythms, sleep and suicidal behaviors including suicide attempts and completed suicides.

Methods: We conducted a literature search between 1973 and 2015 in PubMed databases using the following terms: ("suicide" OR "suicidality" OR "suicide attempts" OR "suicidal behavior") AND ("circadian rhythms" OR "seasons" OR "sleep").

Results: Many studies confirm a specific seasonality for suicide with a higher peak of suicides in spring for both sex and a lower peak in autumn especially for women. This distribution seems to correlate with depressive symptoms (especially for the autumn peak), gender and different types of suicide. Regarding gender and type of suicide differences, males more commonly commit violent suicide with a higher rate of suicides in spring. Suicide behaviors appear to be influenced by climatic and biological factors like sunshine, daylight cycles, temperature, air pollutants, viruses, parasites and aeroallergens. Circadian variations exist in suicide rates depending on age with a morning peak for elder and an evening peak for youth. In addition, completed suicide peak in early morning whereas suicide attempts peak rather in later afternoon. Several biomarkers dysregulation like melatonin, serotonin and cortisol may be implicated in suicide circadian variations. Furthermore, specific sleep disorders like insomnia, nightmares and sleep deprivation are common risk factors of suicide and possibly independently of the presence of depressive symptoms. Finally, the efficacy of chronotherapeutics (such as luminotherapy, dark therapy, sleep deprivation and melatonin drugs) has been suggested in the reduction of suicidal behaviors.

Conclusion: The suicide seasonality is very well documented showing a main peak in spring and another one in autumn. A suicide circadian distribution also exists depending of the suicidal behavior intensity and of the age. Numerous sleep disorders are also suicide risk factors and can be treated with chronotherapeutics. A better identification of seasonality, circadian rhythms and sleep abnormalities in suicidal behaviors could allow a better prevention in suicidal attempts and a reduction in death by suicide.

INTRODUCTION

Le suicide est maintenant largement reconnu comme une entité clinique à part entière et demeure un problème majeur de santé publique (1). Bien que le risque suicidaire soit supérieur chez les personnes souffrant de pathologies psychiatriques selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition (DSM-IV), le suicide reste très fréquent en population générale (2). En effet, selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 800 000 personnes se suicident chaque année dans le monde, soit une personne toutes les quarante secondes (3). En Europe, le taux de suicide est légèrement au-dessus de la moyenne de mortalité mondiale, et le suicide apparaît comme être la première cause de décès chez les 15-29 ans (4)(5). L'évaluation du risque suicidaire est donc un enjeu majeur de prévention sanitaire mais reste difficile car il s'agit d'un comportement humain complexe avec de nombreuses causes comportant l'intrication de facteurs de risque prédisposant et précipitant, et de facteurs protecteurs révélant le caractère multidimensionnel du suicide (6).

Les rythmes saisonniers (ou infra-circadiens), les rythmes circadiens et le sommeil ont déjà montré leur impact clinique dans les variations symptomatologiques de certaines pathologies psychiatriques. En effet et particulièrement dans le trouble bipolaire, il a été mis en évidence une influence de la saisonnalité dans les rechutes thymiques et dans la fluctuation des symptômes qui varient de façon cyclique en fonction de caractéristiques environnementales et climatiques (7)(8). De plus, les rythmes circadiens semblent avoir un retentissement dans les profils de répondeur ou non au lithium, et, des troubles spécifiques du sommeil ont largement été remarqués en phase dépressive, maniaque ou euthymique (9)(10)(11). Concernant le suicide, certaines études ont pu déjà mettre en évidence une certaine variation saisonnière des taux de suicide qui semble être influencée par l'alternance jour-nuit ainsi que par des facteurs environnementaux (12)(13)(14)(15). D'autres études ont pu également souligner une corrélation positive entre certains types de troubles du sommeil, comportements suicidaires (idées suicidaire, tentatives de suicide, suicides aboutis) et symptomatologie dépressive (16)(17). Sur le plan génétique, l'action spécifique de certains gènes dans les rythmes circadiens a déjà été mis en évidence, ce qui a permis de dégager certains gènes et biomarqueurs circadiens impliqués dans plusieurs pathologies psychiatriques.

Ainsi, certains liens ont été observés entre les conduites suicidaires et la saisonnalité, les rythmes circadiens et les troubles du sommeil. Notre article a pour objectif de réaliser une

mise au point des données de la littérature actuelle concernant l'influence de la saisonnalité, des rythmes circadiens et du sommeil dans les conduites suicidaires de façon transnosographique. Les objectifs sont d'identifier des liens indépendants entre ces différents rythmes et le suicide ; de pouvoir mettre en évidence des gènes et des biomarqueurs circadiens spécifiques de la vulnérabilité suicidaire ; et de dégager des associations spécifiques entre saisons, rythmes circadiens, sommeil et suicide pour permettre la mise en place de stratégies thérapeutiques efficaces et personnalisées.

EFFETS DES SAISONS

Saisonnalité des conduites suicidaires en fonction de l'âge, du sexe, et du mode opératoire

La saisonnalité se définit par toute fluctuation périodique de phénomènes tels que les fonctions végétatives, les humeurs, les émotions, les comportements, en fonction de facteurs climatiques physiques (ensoleillement, température ambiante), chimiques (polluants) et biologiques (virus, bactéries, allergènes) (18). On peut définir un caractère saisonnier lorsque des symptômes (suicidaires par exemple) suivent des variations cycliques prévisibles selon la période de l'année (8). Les études d'épidémiologie des pathologies psychiatriques démontrent de manière très consensuelle une temporalité de la mortalité par suicide, marquée notamment par une variation du taux de suicide en fonction des saisons (12)(19) avec un pic annuel récurrent de décès par suicide à la fin du printemps (20). Ce pic de suicides au printemps semble indépendant de toute symptomatologie dépressive, alors que d'autres études suggèrent également un pic supplémentaire de suicides durant l'automne associé au pic de décompensation des dépressions unipolaires (21)(22). Plusieurs études se sont intéressées aux variations saisonnières selon le sexe et ont démontré chez les hommes un pic de suicides au printemps et en début d'été avec une décroissance de la fréquence en hiver, et, chez les femmes deux pics de suicides survenant au printemps et en automne (15)(23)(24)(25).

De façon moins répliquée, des pics de suicides ont été retrouvés durant la première semaine de chaque mois et parfois lors du premier jour de chaque semaine (26). Une étude a pu s'intéresser aux sous-types cliniques de cette population suicidaire en fonction de l'âge et

du sexe, et a observé un effet du jour dans la semaine sur les décès par suicide pour les personnes d'âge moyen (41-65 ans), un effet du jour dans le mois chez les sujets âgés masculins (>65 ans) et un effet du mois dans l'année dans les populations adolescentes (<20 ans) et âgées (27). L'effet de la saisonnalité était plus prononcé pour les hommes de moins de 20 ans et de plus de 40 ans.

Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à l'effet de la saisonnalité sur les modes de suicide. Par ailleurs, il existe plusieurs types de suicides définis selon la International Classification of Disease-9 (ICD-9) qui se classent en suicides de type « violents » ou « non-violents » (28), les hommes étant plus à risque de suicides dit « violents » que les femmes (76% vs 58%) (15)(29). Cependant, dans une étude s'intéressant au moyen suicidaire utilisé, les auteurs ont analysé les registres nationaux de suicides survenus en Italie entre 1984 et 1995 et en Finlande entre 1980 et 1995, et ils ont observé une saisonnalité des suicides par pendaison et noyade dans les deux sexes (pics au printemps et en été), par défenestration chez les hommes (pic en été) et par intoxication médicamenteuse volontaire chez les femmes (pics au printemps et en automne) (15)(29). Concernant l'utilisation d'arme à feu à but suicidaire, il n'était pas observé d'effet saisonnier pour aucun des deux sexes.

Au total, il existe une saisonnalité du suicide avec un pic au printemps et dans une moindre mesure un pic en automne. Cette distribution semble corrélée aux symptômes dépressifs (en particulier en automne) et apparaît plus importante pour les suicides dits « violents ». De plus, ces pics de suicides varient en fonction du sexe et du type de suicide violent/non violent mais également en fonction du moyen utilisé pour se suicider.

Trouble Affectif Saisonnier

Plusieurs études ont démontré l'influence du sexe sur l'expression saisonnière du suicide avec un pic au printemps chez les hommes et deux pics au printemps et en automne chez les femmes (15)(28)(30). Le pic supplémentaire en automne chez les femmes pourrait être en lien avec un effet saisonnier des variations de l'humeur qui apparaît plus important de manière général dans la population féminine (31)(32). Une étude a effectivement souligné que la saisonnalité de la sévérité des symptômes dépressifs était corrélée de façon positive aux taux de suicide de patients souffrant de dépression (33). De ce fait, de nombreuses études se sont intéressées à la saisonnalité dans les troubles dépressifs mélangeant les patients avec maladie

unipolaire et bipolaire. Il a pu être mis évidence des différences au niveau des symptômes dépressifs survenant l'été des symptômes associés au tableau dépressif survenant l'hiver, permettant d'identifier un sous-type particulier de trouble appelé Trouble Affectif Saisonnier (TAS) (34). Le TAS se distingue par des symptômes dépressifs atypiques (hyperphagie pour les glucides, prise de poids, hypersomnie) qui varient de façon régulière et récurrente en fonction des saisons (pic en automne, chute au printemps) (35)(36). Le TAS touche entre 1% et 6% de la population générale, et plus particulièrement la population jeune féminine (9-19 ans et 15-25 ans) (37)(38).

Par conséquent, les patients souffrant de TAS présentent des pics de symptômes dépressifs durant les saisons d'automne et d'hiver. Cependant, les pics des taux de suicide surviennent principalement au printemps et au début de l'été ainsi que plus modestement en automne, surtout chez les femmes. Ces données tendent à indiquer que les symptômes dépressifs n'expliquent pas la saisonnalité observée du suicide. Néanmoins, il n'est pas possible à ce jour de répondre de manière directe à cette question, et des études futures devront examiner spécifiquement ce lien entre saisonnalité des symptômes dépressif et saisonnalité du suicide.

Hypothèses environnementales et neurobiologiques

Plusieurs études ont observé que la variation annuelle du suicide était probablement influencée par l'alternance jour-nuit et par des facteurs climatiques (15)(13)(14). En effet, des facteurs environnementaux physiques (température ambiante, taux d'ensoleillement), chimiques (polluants) et biologiques (virus, parasites, allergènes) ont été associés aux comportements suicidaires (39). Le pic de suicide en début d'été corrélait positivement avec la moyenne du temps d'ensoleillement durant ces mois dans l'hémisphère Nord et dans l'hémisphère sud (40). Chew et McCleary ont étudié au sein de 28 pays entre 1960 et 1980, l'influence de facteurs bioclimatiques et de facteurs sociaux dans la variation de l'ampleur des pics de suicide en automne (41). Leurs résultats laissent suggérer un effet de la latitude géographique dans la saisonnalité du suicide pouvant associer facteurs bioclimatiques et facteurs sociodémographiques.

De plus, de façon complémentaire à l'impact du climat, la variation saisonnière de la sécrétion de la sérotonine aurait un retentissement dans la saisonnalité du suicide (28). Des

données post-mortem ont retrouvé un nombre important de récepteurs 5-HT_{2A} cérébraux principalement au niveau du cortex préfrontal de patients décédés par suicide (42). De plus, l'altération de la régulation des neurones sérotoninergiques au sein du noyau raphé médian aurait une implication dans la psychopathologie des patients souffrant de dépression unipolaire et de suicide (43). Par ailleurs, la mélatonine, neuro-hormone du sommeil, est impliquée dans la régulation de l'humeur et sa sécrétion semble altérée dans les troubles bipolaires (44). Une hypothèse serait alors que l'exposition solaire pourrait influencer le risque suicidaire par effet sur la sécrétion de la mélatonine et de la sérotonine (45).

En conclusion, l'ensemble des données de la littérature démontre une saisonnalité du suicide et des conduites suicidaires dans le trouble bipolaire et dans le trouble dépressif caractérisé. Cependant, bien que la saisonnalité du suicide soit largement répliquée avec un pic principal observé en fin de printemps-début d'été (et un second pic moins important en automne, associé préférentiellement au sexe féminin), les mécanismes pathophysiologiques impliqués restent peu compris et l'interaction avec des facteurs socio-démographiques et environnementaux n'est pas toujours mise en évidence. De plus, de nombreuses corrélations ont été observées mais aucune relation de causalité n'a été démontrée (39).

Les variables impliquées dans la saisonnalité du suicide sont nombreuses et sont synthétisées dans la Figure 1.

RYTHMES CIRCADIENS

Distribution circadienne des conduites suicidaires

Dans les conduites suicidaires, il semblerait qu'une asynchronie des rythmes circadiens avec une incapacité à s'adapter aux décalages de phase, pourrait expliquer les états pré-suicidaires (46). En effet, des études post-mortem ont permis d'identifier à l'aide d'une évaluation subjective des rythmes circadiens du suicide, des variations circadiennes des tentatives de suicide avec un taux plus élevé en fin d'après-midi et le soir, mais avec un degré de sévérité plus élevé le matin (47)(48). Cette variation circadienne des tentatives de suicide a également été mise en évidence pour les intoxications médicamenteuses volontaires (49).

Concernant la distribution journalière des suicides aboutis, des études démontrent qu'ils surviennent principalement en fin de matinée (8h-11h) pour les personnes de plus de 65 ans, en milieu de journée pour les 25-44 ans et en fin d'après-midi (16h-19h) pour les 14-24 ans, avec un fléchissement des taux en fin de soirée (23h-03H). (28). Ces données sont probablement en lien avec la symptomatologie dépressive qui est maximale le matin et qui diminue au cours de la journée, et, cette distribution des taux de suicides suit probablement la phase d'activité moyenne en fonction des tranches d'âge. En effet, la présence de facteurs sociaux et d'habitudes de vie qui se modifient en fonction de l'âge apparaît comme un possible biais lié à l'âge pour l'évaluation des rythmes circadiens du suicide.

Par ailleurs, dans le trouble bipolaire, il a été constaté dans les phases aiguës dépressives ou maniaques et dans les phases intercurrentes, des anomalies cliniques et génétiques du sommeil et des rythmes circadiens (50)(51). De plus, le lithium est le traitement de référence du trouble bipolaire et il agit sur les rythmes circadiens, facteurs prédictifs de réponse à ce traitement (9). Le lithium est également le seul thymorégulateur ayant une efficacité dans la prévention du suicide (52)(53). Ainsi, une hypothèse serait que son effet anti-suicidaire spécifique pourrait probablement passer par cette action sur les rythmes circadiens.

Altérations de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et sérotoninergique

Le cortisol est largement impliqué dans la régulation des rythmes circadiens. Par ailleurs, des altérations de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) semblent être un facteur prédictif des comportements suicidaires chez les adultes (54). Une hypothèse serait que cette vulnérabilité provienne d'altérations épigénétiques, notamment une méthylation du promoteur du gène *NR3C1*, qui encode pour le récepteur aux glucocorticoïdes, plus élevée dans l'hypothalamus des personnes décédées par suicide avec antécédents de traumatismes dans l'enfance (55). Il existerait également une diminution du taux de récepteurs aux glucocorticoïdes impliqués dans la réponse aux stress chez les patients suicidaires ainsi qu'une moindre habileté à supprimer le cortisol après une injection de dexaméthasone (56)(57). Par ailleurs, une étude a retrouvé une association entre les idées suicidaires et les conduites suicidaires chez les adolescents et l'hypersécrétion de cortisol durant la phase d'endormissement (58). De plus, chez les adolescents de sexe masculin déprimés, une hypersécrétion épisodique de cortisol pourrait être un biomarqueur d'idéations et

comportements suicidaires sévères dans les 6 mois suivant le jour du dosage du cortisol (59). Ainsi, le cortisol apparaît comme un éventuel biomarqueur circadien prédictif de futures idées ou conduites suicidaires dans la population adolescente et la réponse altérée du cortisol au stress pourrait être un endophénotype du suicide qu'il serait intéressant d'étudier.

Des altérations des axes sérotoninergiques au niveau des cortex préfrontaux médians et latéraux ont été retrouvées chez des patients décédés par suicide. Ce contrôle cognitif fronto-basal pourrait faire le lien entre dysfonction sérotoninergique et suicide (60). L'impact d'anomalies de la neurotransmission sérotoninergique dans le suicide et dans la régulation du sommeil a été démontré, impliquant une diminution de la synthèse de sérotonine à l'origine d'une période de veille prolongée (61)(62). Ainsi, l'intérêt d'une privation de sommeil pour resynchroniser les rythmes circadiens en désensibilisant les récepteurs sérotoninergiques pourrait être une piste thérapeutique chez des patients suicidaires avec troubles du sommeil (63). Ces arguments indiquent le rôle probablement central du système sérotoninergique dans la saisonnalité du suicide (64).

L'hippocampe est une structure cérébrale impliquée dans la mémoire au long-cours et présente une rythmicité circadienne des processus de consolidation de la mémoire (65). Des données préliminaires révèlent que les personnes souffrant d'épisode dépressif caractérisé avec antécédent de tentative de suicide auraient un hippocampe de taille plus petite que les patients sans antécédent de tentative de suicide. Cependant, ces résultats semblent exister uniquement chez des sujets avec des tentatives de suicide récentes mais n'est pas observé chez les sujets avec un antécédent de tentative de suicide (66).

Gènes circadiens de vulnérabilité au suicide

L'implication du système sérotoninergique dans les conduites suicidaires a fait l'objet de nombreux travaux et il a pu être mis en évidence l'action spécifique de certains gènes dans la vulnérabilité au suicide (67). Par ailleurs, certaines études ont montré que des altérations du Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) pourraient être un indicateur de risque de suicide (68). En effet, il a été constaté une diminution du taux de BDNF dans les hippocampes et les cortex pré-frontaux de patients suicidaires ainsi qu'un taux plasmatique de BDNF plus faible

chez les patients présentant un syndrome dépressif avec risque suicidaire (69)(70). Par ailleurs, il a été démontré que l'expression du *BDNF* suivait une rythmicité circadienne, notamment au niveau hippocampique (71). Une récente méta-analyse suggère que le génotype MET (Val66Met) du *BDNF* pourrait être impliqué dans la suicidalité (72). Les statuts de méthylation du *BDNF* pourrait être un marqueur pour prévenir les tentatives de suicide ainsi qu'un marqueur clinique pour la faible réponse au traitement des idées suicidaires dans la dépression (73). De plus, les taux plasmatiques de *BDNF* suivent également une variation infradienne déjà démontrée dans le cycle menstruel des femmes (74). Ainsi, il est plausible de supposer que les taux plasmatiques de *BDNF* pourraient être un marqueur indirect de la rythmicité circadienne ou de la saisonnalité du suicide.

Thérapies centrées sur le sommeil et les rythmes circadiens et idées suicidaires

Depuis plusieurs années, il a été mis en évidence des relations étroites entre TAS ou dépression non-saisonnière, troubles du sommeil et rythmes circadiens (75). En effet, des altérations du sommeil, tant dans l'alternance des cycles veille/sommeil, avec la place importante de l'insomnie, que dans l'architecture propre du sommeil analysé par l'électroencéphalogramme, sont associées à la sévérité des symptômes dépressifs, à la réponse au traitement antidépresseur et au risque suicidaire (76)(77). Ainsi, réguler les rythmes circadiens de patients souffrant de dépression pourrait être une piste thérapeutique anti-suicidaire intéressante. En effet, la régulation du sommeil y semble être essentielle pour une diminution du risque suicidaire dans cette population (78)(79).

Les chronothérapies comportent notamment la luminothérapie, la privation de sommeil, la « dark-therapy » ainsi que les traitements à base de mélatonine, et, elles permettent de resynchroniser les rythmes circadiens chez des patients souffrant de pathologies psychiatriques (80). En effet, les patients présentant un trouble bipolaire ont généralement des symptômes dépressifs résistants au traitement médicamenteux, et, une récente étude a pu démontrer que l'adjonction d'une privation totale de sommeil et d'une luminothérapie au traitement par lithium, entraînait une rapide diminution des éléments dépressifs et suicidaires (81). De plus, une récente étude pilote a montré que chez des patients dépressifs et suicidaires, l'association de trois chronothérapies, (privation totale de sommeil,

sommeil en avance de phase et lumbinothérapie) pouvait avoir un rapide effet sur la stabilisation thymique et sur le risque suicidaire (82). Par ailleurs, les troubles du sommeil, et particulièrement l'hypersomnie durant les mois d'hiver, avec un retard de phase veille/sommeil ou activité/repos, semblent être une caractéristique du TAS. Ainsi, plusieurs études se sont intéressées au traitement des rythmes circadiens de ce syndrome et ont pu démontrer l'intérêt de la lumbinothérapie durant l'hiver (exposition à une lumière claire entre 2000 et 10000 lux, pendant 20 à 30 minutes tous les jours) (83)(84). Ces résultats montrent donc l'efficacité d'une thérapie d'avance de phase sur l'amélioration des symptômes de TAS, qui semble également avoir un impact sur la réduction des suicides dans cette population (84).

Bien que la lumbinothérapie soit le traitement de choix du TAS, son efficacité semble également être prouvée dans les dépressions chroniques, les dépressions prémenstruelles, les troubles bipolaires et les altérations du rythme veille/sommeil (85). De plus, la lumbinothérapie semble avoir un effet sur les comportements suicidaires qui va dans le sens d'une amélioration des symptômes suicidaires (86). Cependant, des complications de la lumbinothérapie, de type tentatives de suicides ou idées suicidaires aiguës et intenses, ont été retrouvées dans un sous-groupe de patients que des études futures pourraient préciser (87).

SOMMEIL

Les anomalies du sommeil, et particulièrement les changements des habitudes de sommeil, font partie des 10 signes d'alerte de risque suicidaire de la SAMSHA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration)(88).

Anomalies qualitatives du sommeil - Insomnie et Hypersomnie – Cauchemars

Les troubles du sommeil corrélaient positivement avec la présence d'idées suicidaires, les taux de tentatives de suicide, les suicides aboutis et les symptômes dépressifs. En effet, de nombreuses études ont montré que les patients suicidaires souffrant de dépression avaient des altérations du sommeil de type insomnie ou hypersomnie, qualité subjective de sommeil altérée et cauchemars (16)(89)(17). Une récente méta-analyse a révélé que tous les types de perturbations du sommeil, spécialement insomnie et cauchemars, étaient associés à une

majoration du risque d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides aboutis avec un risque relatif de 2.95 (IC95%, 2.48-3.50) (90). Les symptômes dépressifs n'apparaissaient pas comme facteurs modérateurs de ce risque suicidaire. De plus, une étude a montré que l'insomnie était plus sévère chez des patients souffrant de dépression qui se sont suicidés versus non suicidés (17). Ainsi, les résultats laissent supposer que des troubles du sommeil de type insomnie durant un trouble dépressif pourraient être considérés comme un marqueur prédictif de risque suicidaire aigu. Il a également été démontré que le manque de sommeil et les altérations du sommeil étaient considérablement élevés chez les adolescents et qu'ils apparaissaient être des facteurs de risque suicidaire (91).

Il a été constaté que les cauchemars étaient plus fréquents chez des patients dépressifs suicidaires que chez des patients dépressifs non-suicidaires (92). De plus, chez des sujets dépressifs, le contenu des rêves et les processus de régulation de l'humeur dans le sommeil apparaissent avoir un rôle significatif sur la suicidalité (93)(94). Il semble légitime de se demander si la relation entre dérégulation de l'humeur et conduite suicidaire se limite uniquement à la période de sommeil ou si les effets de veille prolongée dans la régulation thymique pourraient être des facteurs prédictifs de conduites suicidaires (79).

La qualité subjective du sommeil semble également être plus perturbée chez des patients dépressifs suicidaires que chez des patients dépressifs non-suicidaires, et, il existerait une majoration du risque suicidaire de 34% dans cette dernière population (95). Dans certaines populations féminines traumatisées sexuellement, une association spécifique entre suicidalité et fragmentation chronique du sommeil, liée à des troubles respiratoires, a pu être mise en évidence (89).

Il est largement reconnu que les altérations du sommeil font partie de la définition du syndrome dépressif et que les conduites suicidaires peuvent donc être liées au syndrome dépressif plutôt qu'à des altérations du sommeil isolées. Cependant, des études ont testé ce lien de dépendance et ont pu appuyer une association entre idées ou comportements suicidaires et altérations du sommeil spécifiques pouvant être indépendantes de symptômes dépressifs (96).

Anomalies quantitatives du sommeil - Polysomnographie

La polysomnographie est le gold-standard des mesures quantitatives des altérations du sommeil et de son architecture. Elle permet l'analyse de l'architecture du sommeil qui comporte deux grandes périodes : le sommeil paradoxal et le sommeil lent (97).

Dans l'épidémiologie des pathologies psychiatriques, des altérations du sommeil (insomnie, hypersomnie, cauchemars, attaque de panique nocturne) ont largement été retrouvées et plus particulièrement chez les patients suicidaires (98). En effet, il a été mis en évidence des anomalies lors de l'évaluation par électroencéphalographie (EEG) du sommeil lent de patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé avec antécédent de tentatives de suicide, en comparaison à des sujets dépressifs sans antécédent de tentative de suicide, telles qu'une moins bonne qualité du sommeil, une augmentation de la latence d'endormissement ainsi qu'une diminution des ondes lentes lors du sommeil profond (99). Le rôle du sommeil paradoxal dans la dépression a été illustré par plusieurs études, et laisse supposer l'effet d'une dysrégulation émotionnelle durant le sommeil avec effet sur les comportements suicidaires (93). En effet, des altérations du sommeil paradoxal (diminution de la latence à obtenir le sommeil paradoxal, augmentation de la durée de sommeil paradoxal et qualité altérée des rêves) ont également été retrouvées chez des patients dépressifs suicidaires en comparaison à des patients dépressifs non-suicidaires (94).

Par ailleurs, il existerait également un lien entre le risque suicidaire et des troubles du sommeil chez les adolescents. En effet, des associations entre insomnie et dépression de l'adolescent ont été constatées ainsi que des associations entre troubles du sommeil et conduites auto-agressives dans l'enfance avec une augmentation du temps de sommeil paradoxal sur le temps de sommeil total (100).

Au total, les patients suicidaires souffrant de troubles psychiatriques ont plus d'altérations qualitatives et quantitatives du sommeil que des patients non-suicidaires (figure 2). Des études épidémiologiques ont démontré que insomnie, cauchemars et privation de sommeil étaient des facteurs de risque de suicide. La relation entre insomnie et comportements suicidaires semble être inhérente aux symptômes dépressifs et les cauchemars semblent être un facteur prédictif de comportements suicidaires futurs. Il est maintenant bien reconnu que les altérations du sommeil sont plus fréquentes chez les patients dépressifs suicidaires que non suicidaires. Cependant, plusieurs études ont démontré l'implication de

troubles du sommeil dans le processus d'idéation suicidaire, ou dans le passage à l'acte suicidaire, indépendamment de symptômes dépressifs présents ou sévères. Ainsi, à ce jour des questions restent ouvertes concernant les associations entre les troubles du sommeil, les idéations et comportements suicidaires, et, la dépression. En effet, le lien de causalité n'est pas clair : est-ce les anomalies du sommeil qui conduisent à la symptomatologie dépressive ou l'inverse ?

CONCLUSION

Il existe une influence de la saisonnalité, des rythmes circadiens et du sommeil sur les conduites suicidaires. Ainsi, une meilleure identification de ces anomalies pourrait permettre d'améliorer la prévention du passage à l'acte suicidaire et ainsi de diminuer la morbi-mortalité par suicide. Ces objectifs d'identification des facteurs de risque individuels de suicide s'intègrent dans la volonté de proposer une médecine plus personnalisée et efficiente.

RÉFÉRENCES

1. Leboyer M, Slama F, Siever L, Bellivier F. Suicidal disorders: a nosological entity per se? *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 févr 2005;133C(1):3-7.
2. American Psychiatric Association (APA), 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR*, Fourth Edition American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington.
3. OMS | Données et statistiques sur le suicide. WHO.
4. OMS | Premier rapport de l'OMS sur la prévention du suicide [. WHO.
5. While D, Bickley H, Roscoe A, Windfuhr K, Rahman S, Shaw J, et al. Implementation of mental health service recommendations in England and Wales and suicide rates, 1997-2006: a cross-sectional and before-and-after observational study. *Lancet.* 17 mars 2012;379(9820):1005-12.
6. Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med.* 19 févr 2002;136(4):302-11.
7. McClung CA. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* sept 2011;21 Suppl 4:S683-93.
8. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J Affect Disord.* 15 oct 2014;168:210-23.
9. Pierre Alexis Geoffroy BE. Circadian biomarkers in patients with bipolar disorder: promising putative predictors of lithium response. *Int J Bipolar Disord.* 2014;2(5).
10. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony,

harmony, and regulation. *Am J Psychiatry*. juill 2008;165(7):820-9.

11. Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher MJ, Cowperthwait CM, Hay AC, Sachs GS, et al. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. août 2012;26(8):1108-12.
12. Kevan SM. Perspectives on season of suicide: a review. *Soc Sci Med [Med Geogr]*. déc 1980;14(4):369-78.
13. Maes M, De Meyer F, Thompson P, Peeters D, Cosyns P. Synchronized annual rhythms in violent suicide rate, ambient temperature and the light-dark span. *Acta Psychiatr Scand*. nov 1994;90(5):391-6.
14. Maldonado G, Kraus JF. Variation in suicide occurrence by time of day, day of the week, month, and lunar phase. *Suicide Life Threat Behav*. 1991;21(2):174-87.
15. Preti A, Miotto P. Seasonality in suicides: the influence of suicide method, gender and age on suicide distribution in Italy. *Psychiatry Res*. 16 nov 1998;81(2):219-31.
16. Ağargün MY, Kara H, Solmaz M. Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. juin 1997;58(6):249-51.
17. Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, Clark DC, Young MA, Hedeker D, et al. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry*. sept 1990;147(9):1189-94.
18. Zung WW, Green RL. Seasonal variation of suicide and depression. *Arch Gen Psychiatry*. janv 1974;30(1):89-91.
19. Maes M, Cosyns P, Meltzer HY, De Meyer F, Peeters D. Seasonality in violent suicide but not in nonviolent suicide or homicide. *Am J Psychiatry*. sept 1993;150(9):1380-5.
20. MacMahon K. Short-term temporal cycles in the frequency of suicide. United States, 1972-1978. *Am J Epidemiol*. juin 1983;117(6):744-50.
21. Ajdacic-Gross V, Bopp M, Ring M, Gutzwiller F, Rossler W. Seasonality in suicide--a review and search of new concepts for explaining the heterogeneous phenomena. *Soc Sci Med* 1982. août 2010;71(4):657-66.
22. Maes M, Cosyns P, Meltzer HY, De Meyer F, Peeters D. Seasonality in violent suicide but not in nonviolent suicide or homicide. *Am J Psychiatry*. sept 1993;150(9):1380-5.
23. Hakko H, Räsänen P, Tiihonen J. Seasonal variation in suicide occurrence in Finland. *Acta Psychiatr Scand*. août 1998;98(2):92-7.
24. Micciolo R, Zimmermann-Tansella C, Williams P, Tansella M. Seasonal variation in suicide: is there a sex difference? *Psychol Med*. févr 1989;19(1):199-203.
25. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Boudebessé C, Lajnef M, Gard S, et al. Bipolar disorder with seasonal pattern: clinical characteristics and gender influences. *Chronobiol Int*. nov 2013;30(9):1101-7.
26. Durkheim E. *Suicide*. New York, NY: The Free Press; 1951[1897].
27. McCleary R, Chew KS, Hellsten JJ, Flynn-Bransford M. Age- and sex-specific cycles in United States suicides, 1973 to 1985. *Am J Public Health*. nov 1991;81(11):1494-7.
28. Preti A, Miotto P. Diurnal variations in suicide by age and gender in Italy. *J Affect Disord*. août 2001;65(3):253-61.
29. Räsänen P, Hakko H, Jokelainen J, Tiihonen J. Seasonal variation in specific methods of suicide: a national register study of 20,234 Finnish people. *J Affect Disord*. sept 2002;71(1-3):51-9.
30. Meares R, Mendelsohn FA, Milgrom-Friedman J. A sex difference in the seasonal variation of suicide rate: a single cycle for men, two cycles for women. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 1981;138:321-5.
31. Saarijärvi S, Lauerma H, Helenius H, Saarilehto S. Seasonal affective disorders among

- rural Finns and Lapps. *Acta Psychiatr Scand.* févr 1999;99(2):95-101.
32. Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry.* sept 1989;46(9):823-33.
 33. Maes M, Meltzer HY, Suy E, De Meyer F. Seasonality in severity of depression: relationships to suicide and homicide occurrence. *Acta Psychiatr Scand.* sept 1993;88(3):156-61.
 34. Wehr TA, Giesen HA, Schulz PM, Anderson JL, Joseph-Vanderpool JR, Kelly K, et al. Contrasts between symptoms of summer depression and winter depression. *J Affect Disord.* déc 1991;23(4):173-83.
 35. Levitt AJ, Boyle MH, Joffe RT, Bauml Z. Estimated prevalence of the seasonal subtype of major depression in a Canadian community sample. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* sept 2000;45(7):650-4.
 36. Howland RH. An overview of seasonal affective disorder and its treatment options. *Phys Sportsmed.* déc 2009;37(4):104-15.
 37. Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry.* sept 1989;46(9):823-33.
 38. Swedo SE, Pleeter JD, Richter DM, Hoffman CL, Allen AJ, Hamburger SD, et al. Rates of seasonal affective disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry.* juill 1995;152(7):1016-9.
 39. Woo J-M, Okusaga O, Postolache TT. Seasonality of suicidal behavior. *Int J Environ Res Public Health.* févr 2012;9(2):531-47.
 40. Petridou E, Papadopoulos FC, Frangakis CE, Skalkidou A, Trichopoulos D. A role of sunshine in the triggering of suicide. *Epidemiol Camb Mass.* janv 2002;13(1):106-9.
 41. Chew KS, McCleary R. The spring peak in suicides: a cross-national analysis. *Soc Sci Med* 1982. janv 1995;40(2):223-30.
 42. Turecki G, Brière R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Séguin M, et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry.* sept 1999;156(9):1456-8.
 43. Stockmeier CA. Neurobiology of serotonin in depression and suicide. *Ann N Y Acad Sci.* 29 déc 1997;836:220-32.
 44. Lam RW, Berkowitz AL, Berga SL, Clark CM, Kripke DF, Gillin JC. Melatonin suppression in bipolar and unipolar mood disorders. *Psychiatry Res.* août 1990;33(2):129-34.
 45. Stanley M, Brown GM. Melatonin levels are reduced in the pineal glands of suicide victims. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(3):484-8.
 46. Rockwell DA, Winget CM, Rosenblatt LS, Higgins EA, Hetherington NW. Biological aspects of suicide: circadian disorganization. *J Nerv Ment Dis.* déc 1978;166(12):851-8.
 47. Blenkiron P, House A, Milnes D. The timing of acts of deliberate self-harm: is there any relation with suicidal intent, mental disorder or psychiatric management? *J Psychosom Res.* juill 2000;49(1):3-6.
 48. Preti A, Miotto P. Diurnal variations in suicide by age and gender in Italy. *J Affect Disord.* août 2001;65(3):253-61.
 49. Manfredini R, Gallerani M, Caracciolo S, Tomelli A, Calo G, Fersini C. Circadian variation in attempted suicide by deliberate self poisoning. *BMJ.* 24 sept 1994;309(6957):774-5.
 50. Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood

spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. sept 2011;21 Suppl 4:S676-82.

51. Milhiet V, Etain B, Boudebessé C, Bellivier F. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol Paris*. déc 2011;105(4-6):183-9.

52. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.

53. Kovacsics CE, Gottesman II, Gould TD. Lithium's antisuicidal efficacy: elucidation of neurobiological targets using endophenotype strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:175-98.

54. Beauchaine TP, Crowell SE, Hsiao RC. Post-Dexamethasone Cortisol, Self-Inflicted Injury, and Suicidal Ideation Among Depressed Adolescent Girls. *J Abnorm Child Psychol*. 11 sept 2014;

55. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. mars 2009;12(3):342-8.

56. Coryell W, Schlessler M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry*. mai 2001;158(5):748-53.

57. Mann JJ, Arango VA, Avenevoli S, Brent DA, Champagne FA, Clayton P, et al. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. *Biol Psychiatry*. 1 avr 2009;65(7):556-63.

58. Dahl RE, Ryan ND, Puig-Antich J, Nguyen NA, al-Shabbout M, Meyer VA, et al. 24-hour cortisol measures in adolescents with major depression: a controlled study. *Biol Psychiatry*. 1 juill 1991;30(1):25-36.

59. Ghaziuddin N, King CA, Welch K, Ghaziuddin M. Depressed suicidal adolescent males have an altered cortisol response to a pharmacological challenge. *Asian J Psychiatry*. févr 2014;7(1):28-33.

60. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci*. oct 2003;4(10):819-28.

61. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev*. oct 2002;6(5):341-51.

62. Ursin R. Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev*. févr 2002;6(1):55-69.

63. Roman V, Walstra I, Luiten PGM, Meerlo P. Too little sleep gradually desensitizes the serotonin 1A receptor system. *Sleep*. déc 2005;28(12):1505-10.

64. Preti A, Miotto P. Diurnal variations in suicide by age and gender in Italy. *J Affect Disord*. août 2001;65(3):253-61.

65. Eckel-Mahan KL, Storm DR. Circadian rhythms and memory: not so simple as cogs and gears. *EMBO Rep*. juin 2009;10(6):584-91.

66. Colle R, Chupin M, Cury C, Vandendrie C, Gressier F, Hardy P, et al. Depressed suicide attempters have smaller hippocampus than depressed patients without suicide attempts. *J Psychiatr Res*. 24 déc 2014;

67. Arango V, Huang Y, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res*. oct 2003;37(5):375-86.

68. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736.

69. Dwivedi Y. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Suicide Pathophysiology. In: Dwivedi Y, éditeur. *The Neurobiological Basis of Suicide* [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press; 2012

70. Kim Y-K, Lee H-P, Won S-D, Park E-Y, Lee H-Y, Lee B-H, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 janv 2007;31(1):78-85.

71. Martin-Fairey CA, Nunez AA. Circadian modulation of memory and plasticity gene products in a diurnal species. *Brain Res.* 18 sept 2014;1581:30-9.
72. Zai CC, Manchia M, De Luca V, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai GC, et al. The brain-derived neurotrophic factor gene in suicidal behaviour: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP.* sept 2012;15(8):1037-42.
73. Kang H-J, Kim J-M, Lee J-Y, Kim S-Y, Bae K-Y, Kim S-W, et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *J Affect Disord.* nov 2013;151(2):679-85.
74. Pluchino N, Cubeddu A, Begliuomini S, Merlini S, Giannini A, Bucci F, et al. Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2009;24(9):2303-9.
75. Brunello N, Armitage R, Feinberg I, Holsboer-Trachsler E, Léger D, Linkowski P, et al. Depression and sleep disorders: clinical relevance, economic burden and pharmacological treatment. *Neuropsychobiology.* 2000;42(3):107-19.
76. Staner L, Luthringer R, Le Bon O. Sleep disturbances in affective disorders. *Clinical Pharmacology of Sleep.* Springer; 2006
77. Mayers AG, Baldwin DS. The relationship between sleep disturbance and depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2006;10(1):2-16.
78. Lader M. Limitations of current medical treatments for depression: Disturbed circadian rhythms as a possible therapeutic target. *Eur Neuropsychopharmacol.* déc 2007;17(12):743-55.
79. Bernert RA, Joiner TE. Sleep disturbances and suicide risk: A review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat.* déc 2007;3(6):735-43.
80. Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiological therapy for mood disorders. *Expert Rev Neurother.* juill 2011;11(7):961-70.
81. Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspezia S, Colombo C. Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* févr 2014;75(2):133-40.
82. Sahlem GL, Kalivas B, Fox JB, Lamb K, Roper A, Williams EN, et al. Adjunctive triple chronotherapy (combined total sleep deprivation, sleep phase advance, and bright light therapy) rapidly improves mood and suicidality in suicidal depressed inpatients: an open label pilot study. *J Psychiatr Res.* déc 2014;59:101-7.
83. Anderson JL, Rosen LN, Mendelson WB, Jacobsen FM, Skwerer RG, Joseph-Vanderpool JR, et al. Sleep in fall/winter seasonal affective disorder: effects of light and changing seasons. *J Psychosom Res.* mai 1994;38(4):323-37.
84. Magnusson A, Boivin D. Seasonal affective disorder: an overview. *Chronobiol Int.* mars 2003;20(2):189-207.
85. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology.* 2011;64(3):152-62.
86. Lam RW, Tam EM, Shiah IS, Yatham LN, Zis AP. Effects of light therapy on suicidal ideation in patients with winter depression. *J Clin Psychiatry.* janv 2000;61(1):30-2.
87. Praschak-Rieder N, Neumeister A, Hesselmann B, Willeit M, Barnas C, Kasper S. Suicidal tendencies as a complication of light therapy for seasonal affective disorder: a report of three cases. *J Clin Psychiatry.* sept 1997;58(9):389-92.
88. Suicide Prevention
89. Krakow B, Artar A, Warner TD, Melendrez D, Johnston L, Hollifield M, et al. Sleep disorder, depression, and suicidality in female sexual assault survivors. *Crisis.*

2000;21(4):163-70.

90. Pigeon WR, Piquart M, Conner K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry*. sept 2012;73(9):e1160-7.
91. Liu X, Buysse DJ. Sleep and youth suicidal behavior: a neglected field. *Curr Opin Psychiatry*. mai 2006;19(3):288-93.
92. Tanskanen A, Tuomilehto J, Viinamäki H, Vartiainen E, Lehtonen J, Puska P. Nightmares as predictors of suicide. *Sleep*. 1 nov 2001;24(7):844-7.
93. Cartwright R, Young MA, Mercer P, Bears M. Role of REM sleep and dream variables in the prediction of remission from depression. *Psychiatry Res*. 21 sept 1998;80(3):249-55.
94. Agargun MY, Cartwright R. REM sleep, dream variables and suicidality in depressed patients. *Psychiatry Res*. 15 juill 2003;119(1-2):33-9.
95. Turvey CL, Conwell Y, Jones MP, Phillips C, Simonsick E, Pearson JL, et al. Risk factors for late-life suicide: a prospective, community-based study. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. août 2002;10(4):398-406.
96. Bernert RA, Joiner TE, Cukrowicz KC, Schmidt NB, Krakow B. Suicidality and sleep disturbances. *Sleep*. sept 2005;28(9):1135-41.
97. McCarley RW. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med*. juin 2007;8(4):302-30.
98. Singareddy RK, Balon R. Sleep and suicide in psychiatric patients. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. juin 2001;13(2):93-101.
99. Sabo E, Reynolds CF, Kupfer DJ, Berman SR. Sleep, depression, and suicide. *Psychiatry Res*. mars 1991;36(3):265-77.
100. Singareddy R, Krishnamurthy VB, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Shaffer ML, et al. Subjective and objective sleep and self-harm behaviors in young children: a general population study. *Psychiatry Res*. 30 oct 2013;209(3):549-53.

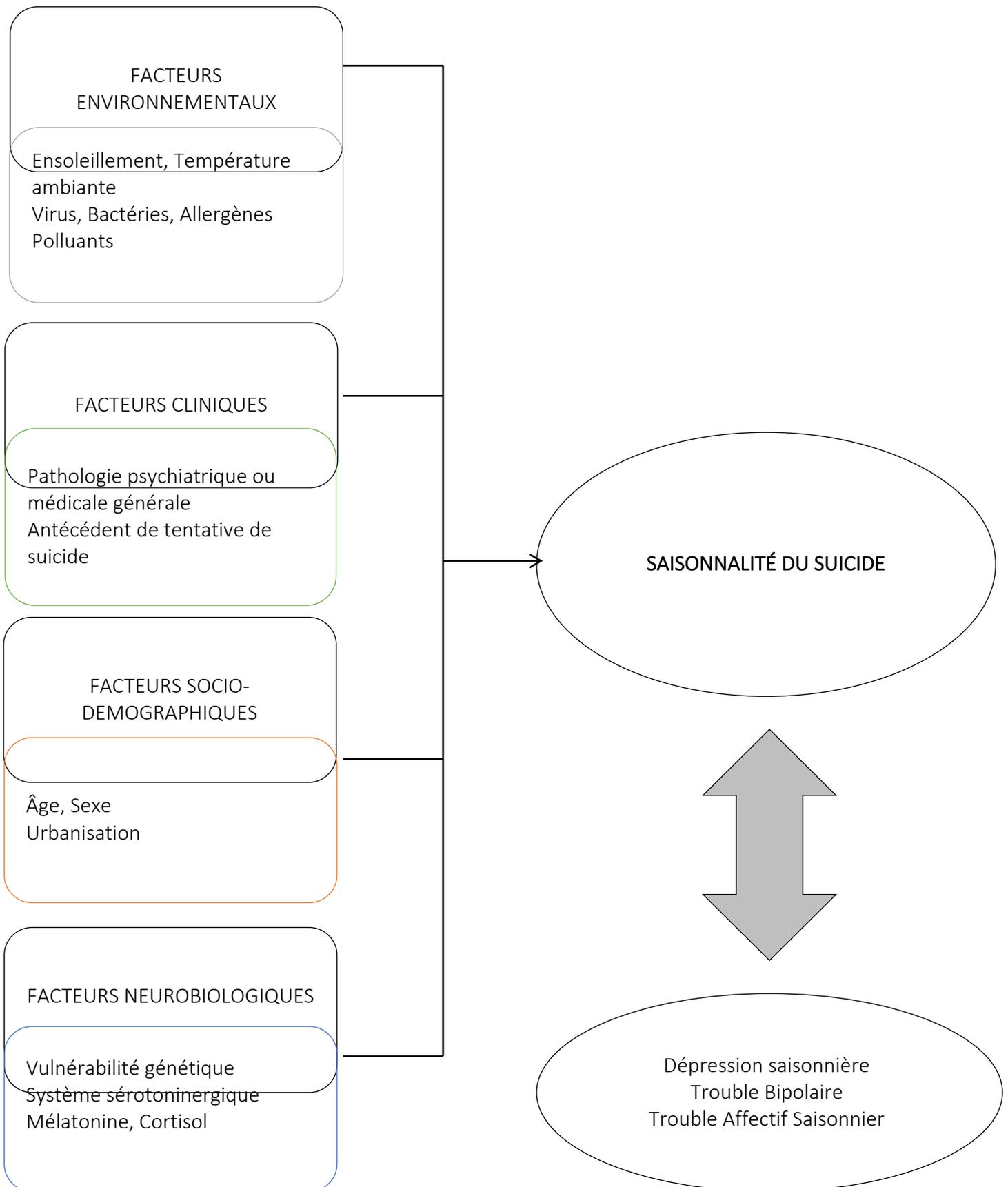


Figure 1 : Variables impliquées dans la saisonnalité du suicide.

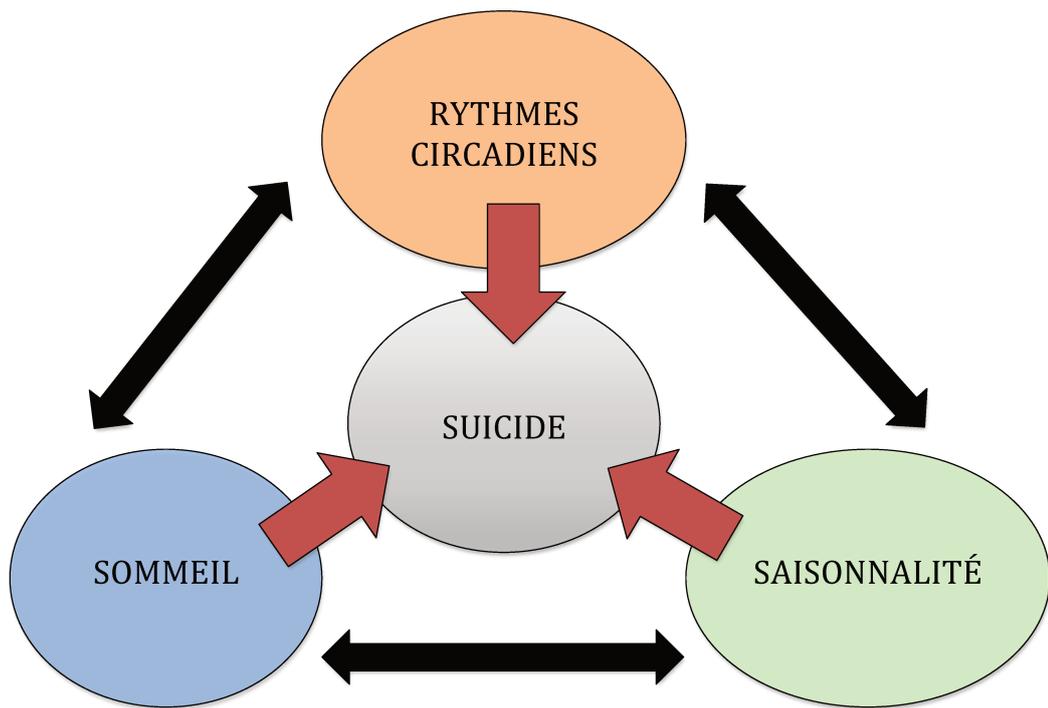


Figure 2 : Interaction du sommeil, des rythmes circadiens et de la saisonnalité dans le risque suicidaire.

3.2.3 Article 3. Un travail expérimental : influence des saisons, des rythmes circadiens et du sommeil dans la vulnérabilité suicidaire dans les troubles bipolaires

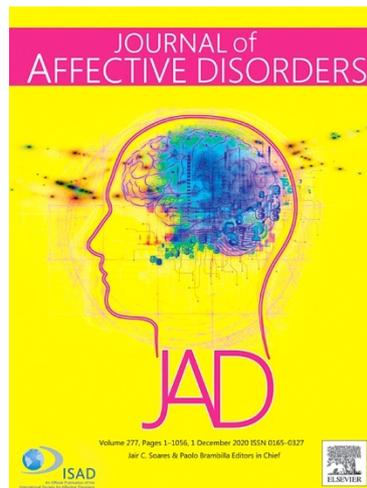
3.2.3.1 *Présentation générale de l'étude GAN*

Le protocole de recherche intitulé « Étude GAN – Génétique, Actimétrie, Neuropsychologie des Trouble Bipolaires » étudie les facteurs génétiques et environnementaux de vulnérabilité aux TB. Ce projet de recherche clinique a été réalisé au sein de l'unité INSERM UMR-S 1144 et a reçu l'accord du PP Ile -de-France (IDRCB2008_AO1465_50 VI- Pitié Salpêtrière 118-08), du CCTIRS et de la CNIL. Dans la cohorte, tous les participants sont majeurs et d'origine caucasienne. Les patients souffrant de TB, diagnostic établi selon les critères du DSM-IV, ont été inclus en ambulatoire au sein de deux centres experts « Troubles Bipolaires » situés à l'Hôpital Fernand Widal à Paris et à l'Hôpital Albert Chenevier à Créteil. Les témoins, indemnes de pathologie psychiatrique, de conduite suicidaire et de trouble du sommeil, ont été recrutés à l'Hôpital Lariboisière dans l'Unité de Recherche Clinique ainsi qu'à l'Hôpital Albert Chenevier à Créteil.

3.2.3.2 *Discussion des principaux résultats*

Les investigations menées durant cette étude préliminaire et exploratoire suggèrent que les patients avec TB et antécédent de TS ont un début d'activité diurne plus précoce et souffrent d'avantage d'insomnie que les patients sans antécédent de TS. Par ailleurs, le sexe féminin et le caractère vigoureux des rythmes circadiens sont de probables facteurs associés à la vulnérabilité suicidaire dans les TB. Ces résultats ont été obtenus chez des patients en phase de rémission, mais il est bien reconnu que ces anomalies sont très fréquentes chez les patients souffrant d'EDC. Le TB est fréquemment associé à un sous-type particulier d'EDC, l'EDC avec caractéristiques psychotiques, et dans cette démarche d'identification de facteurs personnalisés de risque de suicide, nous nous sommes intéressés dans la dernière partie à cette sous-population à haut risque suicidaire afin d'en dégager des caractéristiques spécifiques et d'en améliorer tant le dépistage que la prise en charge.

ARTICLE 3



Sleep and circadian rhythms as possible trait markers of suicide attempt in bipolar disorders: an actigraphy study

Victoire BENARD, Bruno ETAIN, Guillaume VAIVA, Carole BOUDEBESSE, Sunthavy YEIM, Chloé BENIZRI, H el ena BROCHARD, Frank BELLIVIER, Pierre A. GEOFFROY

Journal of Affective Disorders (2019) ; 244:1-8

Sleep and circadian rhythms as possible trait markers of suicide attempt in bipolar disorders: an actigraphy study

Running title: Sleep and Circadian Rhythms in bipolar disorders with suicide attempt

Victoire BENARD^{1,2,3}, Bruno ETAIN^{4,5,6,7,8}, Guillaume VAIVA^{1,2,3},
Carole BOUDEBESSE⁴, Sunthavy YEIM⁴, Chloé BENIZRI⁴, Héléna BROCHARD⁴,
Frank BELLIVIER^{4,5,6,7,8}, Pierre A. GEOFFROY^{4,5,6,7,8*}

- 1) Univ. Lille, CNRS, CHU Lille, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F-59000 Lille, France
- 2) Univ. Lille, CHRU Lille, Clinique de Psychiatrie, Unité CURE, F-59000 Lille, France F-59000 Lille – France
- 3) Univ. Lille, Hôpital Fontan CHRU Lille F-59000 Lille, France
- 4) AP-HP, GH Saint-Louis – Lariboisière – F. Widal, Pôle de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, 75475 Paris cedex 10, France;
- 5) Inserm, U1144, Paris, F-75006, France
- 6) Université Paris Descartes, UMR-S 1144, Paris, F-75006, France
- 7) Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR-S 1144, Paris, F-75013, France
- 8) Fondation FondaMental, Créteil, 94000, France.

***Corresponding author:**

Pierre A. GEOFFROY, MD, PhD.
Neurosciences department
Hôpital Fernand Widal
200, rue du Faubourg Saint-Denis
75475 Paris Cedex 10, France.
Tel: + 33 1 40 05 48 69- Fax: + 33 1 40 05 49 33
E-mail: pierre.a.geoffroy@gmail.com

*Journal : Journal of Affective Disorder
Research Paper*

CONFLICTS OF INTEREST : The authors report no financial affiliation or other relationship relevant to the subject matter of this article.

ABSTRACT (249 words)

Background: The poor prognostic of Bipolar Disorders (BD) is closely linked to deaths by suicide. Sleep and circadian abnormalities are observed during all phases of BD and are also associated with suicide attempt (SA). In this context, this study sought to identify specific sleep and circadian rhythms markers associated with suicidal attempt in euthymic patients with BD.

Methods: The sample (N=236) comprised 3 groups: 147 patients with BD including 57 with a history of SA and 90 without (NoSA), and 89 healthy controls (HC). All participants were recorded during 21 days with actigraphy.

Results: SA was associated with women gender ($p=0.03$), familial history of SA ($p=0.03$), mixed episodes (0.001), and benzodiazepines (0.019). SA, compared to noSA, had a morning phase preference ($p=0.04$), and were more vigorous on the circadian type inventory ($p=0.04$), and tended to suffer more from insomnia (45% versus 25% respectively, $p=0.10$). SA was also associated with an earlier onset of daily activity assessed with actigraphy (M10 onset: $p=0.01$). Backward stepwise linear regression indicated that a combination of four variables (Gender, vigour, insomnia, M10onset) significantly differentiated patients with SA from noSA ($p=0.03$).

Limitations: Cross-sectional design, and no examination of suicidal behaviors' subgroups such as first attempters or repeaters, or violent suicide attempt.

Conclusions: Woman gender, vigorous circadian type, insomnia and an earlier daily activity appeared independently associated with SA in BD. If these biomarkers are confirmed in prospective studies, they should be screened and used to prevent suicide, with the development of personal and targeted chronobiological treatments.

Keywords: suicide; suicide attempt; circadian rhythms; sleep; insomnia; bipolar disorders.

**Sleep and circadian rhythms as possible trait markers of suicide attempt
in bipolar disorders: an actigraphy study**

Running title: Sleep and circadian rhythms in bipolar disorders with suicide attempt

INTRODUCTION

Bipolar Disorders (BD) are severe and frequent psychiatric disorders affecting 1 to 4% of the general population when considering the narrow definition of the disorder (e.g BD type 1 and 2) (Merikangas et al., 2007). According to the Worldwide Healthcare Organization's data, BD are among the tenth disabling pathologies with a ten years decrease in life expectancy (Collins et al., 2011; Phillips and Kupfer, 2013). The poor prognosis of BD is closely linked to deaths by suicide (Maurizio Pompili et al., 2013). Indeed an increased risk of suicide of about 20 to 30 fold is observed in individuals with BD compared with the general population. Up to 20% patients with BD commit suicide and 25-50% had suicide attempt during lifespan (Schaffer et al., 2015). There is thus an urgent need to identify biomarkers of suicidal behaviors in BD seems essential to better prevent suicide and improve the prognostic of patients suffering from BD.

A large and growing literature explored sleep and circadian rhythms in BD, highlighting numerous disturbances in BD (Etain et al., 2011; McClung, 2007). Interestingly, these sleep and circadian abnormalities have been observed during all phases of the disorder (Geoffroy et al., 2015). Sleep disturbances are very well documented during depressive episodes and encompass insomnia, night's awakenings, difficulties falling asleep, hypersomnia, sleepiness, and poor sleep efficiency (Kaneita et al., 2006; McCall et al., 2000). Similarly, during manic episodes is observed: insomnia, decreased need of sleep without daytime fatigue, and higher energy (Gold and Sylvia, 2016). Patients with BD in remission also show a more frequent eveningness profile in comparison to healthy people (Boudebessé et al., 2013; Wood et al., 2009) and persistent sleep disorders (Geoffroy et al., 2015; Ng et al., 2015).

Actigraphy is a medical tool recording continued activity of a person during day and night in natural environment (Morgenthaler et al., 2007). Several recent meta-analyses focusing on actigraphy in normothymic patients with BD show an increased sleep onset latency, a longer sleep duration, an augmentation of sleep arousals, a bigger sleep fragmentation, a increased variability in day to day, and a decreased sleep efficiency (Geoffroy et al., 2015). Interestingly,

it has been also demonstrated that euthymic patients with BD suffer also from a higher variability of their sleep/wake patterns (Geoffroy et al., 2015). Other abnormalities in biological rhythms of patients with BD are observed for infradian rhythms with seasonal recurrences (Geoffroy et al., 2013; Pierre Alexis Geoffroy et al., 2014a; McClung, 2007).

On the other hand, a growing literature also observes associations between suicide attempt or ideations and sleep and circadian rhythms disturbances. In general population, a seasonality of suicide is observed and well known worldwide (Christodoulou et al., 2012). This seasonal rhythm in suicide prevalence show a main peak of during spring and another minor peak of suicides during autumn (Benard et al., 2015; Christodoulou et al., 2012). This later peak of suicides in autumn appears more linked with depressive symptoms, but not the spring one (Anderson et al., 1994). Interestingly, it should be noted that seasonality of patients with BD type 1 seems to be linked with personal history of suicide attempt (Kim et al., 2014). The “photoperiod”, is the daily duration of light and dark to which an organism is exposed, considered especially with regard to its effect on growth and development (Watts et al., 2015). Several studies show a positive association between duration of daily sunshine and suicide rates (Petridou et al., 2002; Vyssoki et al., 2014). Moreover, this light/dark cycle seems to influence mortality by suicide with a peak in the morning (Altamura et al., 1999; Gallerani et al., 1996; Maldonado and Kraus, 1991), especially for violent suicides, and in elderly and men population (Maes et al., 1993).

Furthermore, a daily distribution of suicide by age is observed with subjects >65 years-old committing suicide more frequently in the morning, middle aged people during the mid-day, and youngers in the evening (Benard et al., 2015; Durkheim.1951; McCleary et al., 1991). Regarding these circadian rhythms, a daily distribution concerning suicide attempts is also observed, with an increase of suicide attempts during evening and an increase severity of suicide attempts in the morning (Altamura et al., 1999; Benard et al., 2015; Caracciolo et al., 1996; Nordentoft, 2007). Sleep disturbances are also associated with suicidal ideations, suicide attempts and suicide. Thus, a study in unipolar depressed patients highlighted associations between sleep disturbances and suicidal risk, particularly an association between global insomnia and suicide within one year (Fawcett et al., 1990). In line with this, a recent meta-analysis in the general population estimate associations between specific sleep disturbances and suicidal ideations or behaviours. The authors show that insomnia and nightmares are associated with suicidal ideations, suicide attempts and suicide with a relative risk between 2

to 3 which independent of depressive symptoms (Pigeon et al., 2012). Another meta-analysis showed that in population of patients with psychiatric disorders including depression, sleep disturbance such as insomnia, nightmares and sleep-related breathing disorders, are associated with suicidal behaviors (Malik et al., 2014). Finally since many years a lot of studies suggest that sleep and circadian rhythms disturbances could be predictors of suicidal behaviours (Bernert et al., 2015). Indeed, a recent study showed that being awake during night enhances suicidal behaviors in the next day (Perlis et al., 2016). Studies using polysomnography (PSG) observe that alteration of REM-sleep and nocturnal wakefulness are associated with suicidal ideation independently of the severity of depression (Bernert et al., 2017). So, disruption of sleep observed with PSG could predict suicidal ideation in patients with bipolar disorder or unipolar depression (Ballard et al., 2016).

Taken as a whole, the existing scientific literature suggests that sleep and circadian rhythms disturbances could be associated to suicidal behaviours. In addition, several studies indicate associations between sleep and circadian rhythms disturbances patterns and vulnerability to suicide in patients with BD, which are particularly at-risk of suicide. Aiming to better understand suicidality in patients with BD, we examined sleep and circadian rhythms disturbances associated with a lifetime history of suicide attempt in patients with BD. The objective of this study was to use questionnaires and actigraphy to identify trait sleep and circadian rhythms markers associated with suicidal attempt in euthymic patients with BD, compared to BD patients without personal history of suicide attempt and a healthy control group.

METHODS

This is a case-control study that compared two groups of BD I or II patients, in remission phase, with and without a personal history of suicide attempt, and a control healthy group. Sleep and circadian rhythms are evaluated by subjective (self-assessment questionnaires) and objective (actigraphy during 21 days) measures. This study is a part of a research protocol “GAN – Genetic, Actigraphy and Neuropsychology in BD” whose objectives are to evaluate genetic and environmental vulnerability factors of BD. This research project was realized at INSERM UMR-S 1144 and was approved by CPP Ile de France (IDRCB2008_AO1465_50 VI – Pitié

Salpêtrière 118-08), by CCTIRS and by CNIL that are the national committees in charge of the ethical approval and the protection of data recorded from persons who participate to biomedical research. The study is registered under the number NCT02627404 (ClinicalTrials.org). Details about the study methods and materials have been previously published (Boudebessé et al., 2015, 2014; Geoffroy et al., 2014; Geoffroy et al., 2014b).

Sample

With ethical approval from the Institutional review board, written informed consent was obtained from 236 Caucasian adults (BD= 147 and HC =89). All included cases and HC were recruited from Fernand Widal hospital in Paris and from Albert Chenevier hospital in Créteil. Individuals eligible for the study were included if, during the three preceding months, they had (1) not experienced any periods of severe sleep disruption due to general medical conditions and/or any life event that may have altered their sleep patterns (e.g shift work, jet-lag, child birth, severe stress or somatic disease known to be associated with sleep disturbances); (2) not been hospitalised or received a treatment that may disrupt sleep (e.g for cases: electroconvulsive therapy); (3) not been prescribed medication or taken drugs that may disrupt sleep (e.g sympathomimetics, stimulants, corticosteroids, thyroid hormones, antiarrhythmics, betablockers, clonidine, diuretics, theophylline and medications containing alcohol or caffeine) and (4) not changed either the dose or type of psychotropic treatment.

All BD cases also had to fulfil the following inclusion criteria: the DSM-IV (*American Psychiatric Association, 1994*) criteria for BD according to the French version of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) (Nurnberger et al., 1988) or the SCID; currently euthymic, i.e they scored <8 on both the MADRS score (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) (Montgomery and Asberg, 1979) and the YMRS score (*Young Mania Rating Scale*) (Young et al., 1978) at inclusion, no acute mood episodes during at least two months before inclusion; and the International Society of Bipolar Disorder task criteria for remission (e.g they had not experiencing a BD episode in the prior three months) (Tohen et al., 2009). Patients experiencing a BD relapse whilst participating in the study were excluded.

Control participants were also assessed with the DIGS (*Diagnostic Interview for Genetic Studies*) and were excluded if they had any personal history of DSM-IV disorders and family history of schizophrenia, affective disorders and/or suicide attempts (Maxwell, 1992).

Assessment procedures

Cases and controls were first assessed for affective symptoms using the MADRS and YMRS, and their BMI was calculated.

Self-ratings of sleep profile

All participants recorded their subjective sleep quality using the French version of the 19-item Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) (Blais et al., 1997). Here, we report the mean total score over 21 consecutive days. All participants completed two circadian questionnaires, the CSM (*Composite Scale of Morningness*) to evaluate chronotype (morningness or eveningness) and the CTI (*Circadian Type Inventory*) to evaluate stability of sleep patterns (flexibility/rigidity score) and amplitude of circadian rhythms (languid/vigorous score) and they completed the ISQ (*Insomnia Symptoms Questionnaire*) to characterize insomnia. Participants also completed the Berlin Questionnaire (a measure of the risk of obstructive sleep apnea (OSA)) (Netzer et al., 1999) and the Epworth Sleepiness Scale (a measure daytime sleepiness) (Johns, 1991).

Actigraphy

All participants were asked to wear an actigraph (AW-7 CamNtech) on the wrist of their non-dominant hand for the 21 consecutive days, the days for which they completed the PSQI, the CSM, the CTI and the ISQ self-ratings. The AW-7 actigraph is an accelerometer that detects the intensity and the amount of movement as a function of time. For the study, data were sampled in one-minute epochs and participants were instructed to press the event-marker when they went to bed to go to sleep and when they got out of bed at the start of the next day. They also completed a sleep diary for these 21 days. Other requirements were kept to a minimum to try to minimize intrusion into sleep/activity routines. Recording was made during periods when the participants were not on vacation and not involved in unusual activities.

Two experienced psychiatrists (PAG and VB) analyzed the actigraphic records of cases and controls using the sleep detection algorithm provided by Actiwatch software (Actiwatch Activity & Sleep Analysis Ltd CamNtech® 7.28) and any incongruences between the sleep diary and actigraphy rest periods were clarified prior to statistical analyses (see (Boudebesse et al., 2013) for details).

We selected the ten clinically interpretable actigraphic measures that have been most frequently reported in previous studies (Gershon et al., 2012; Harvey et al., 2005; Jones et al., 2005; Kaplan et al., 2012a; Millar et al., 2004; Mullin et al., 2011; Ritter et al., 2012; Salvatore et al., 2008; St-Amand et al., 2013).

Statistical analysis

All analyses were performed using SPSS 23.0. We considered several covariates in the analysis: age and/or gender, BMI, daytime sleepiness (Epworth) and the presence of residual or low-grade mood symptoms (as measured using the MADRS or YMRS) that can all be associated with differences in sleep profile independently of case-control group status (*i.e.* BD or HC). To correct for these possible confusion factors, we corrected in the logistic regression analysis for gender and MADRS scores for the comparison between SA and noSA groups, and corrected for age, gender and MADRS scores for the comparison between SA and HC groups and between noSA and HC groups.

The analysis involved three steps. First, we checked the normality of the distribution of variables and run parametric or non-parametric tests in case of non-normal distribution. Second, we used multivariate Generalized Linear Modeling (GLM) for the analysis of sleep variables (self-ratings: actigraphy measures). GLM is a flexible statistical model that incorporates normally distributed dependent variables and categorical or continuous independent variables (we also report Wilk's Lambda, to indicate the proportion of generalized variance in the dependent variables explained by the model and also to give the best estimate of overall power of the analysis to differentiate between groups). Any variables that were significantly different between groups (even allowing for interactions between groups and other categorical or continuous variables) were then entered into a Backward Stepwise Logistic regression (BSLR) to assess the combination of these selected variables that best classified individuals as SA or noSA. The proportion of cases correctly classified is reported along with the odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) for each variable included in the final optimal model.

RESULTS

Clinical characteristics of participants

Two hundred and thirty-six participants were included, 57 patients with BD with a personal history of suicide attempt (SA), 90 patients with BD without a personal history of suicide attempt (noSA), and 89 healthy controls (HC). The Table 1 summarizes sociodemographic variables for these three groups. A personal history of SA was significantly more frequent among women with BD (72% versus 54% in the noSA group). Patients in SA group had also more familial histories of suicide attempt (35% versus 19% in the noSA group), had more mixed episodes (0.46 (SD) versus 0.19 (SD) in the noSA group), report less manic episodes (1.49 (SD) versus 2.12 (SD) in the noSA group), and used more benzodiazepines (20% versus 7% in the noSA group).

Self-ratings of sleep and circadian rhythms

As shown in Table 2, patients with BD (SA or noSA groups) had more circadian rhythms and sleep disturbances than HC. The SA group in comparison with the noSA group, showed statistically significant differences for a morning phase preference (CSM: $p=0.043$) and vigorous circadian rhythms (CTI LV: $p=0.042$). The SA group, in comparison with HC, showed statistically significant differences with poorer sleep quality (PSQI, $p=0.018$), more frequent insomnia (ISQ, $p=0.001$), a more languid circadian type (CTI LV: $p=0.006$) and rigid circadian type (CTI FR: $p=0.009$). The noSA group in comparison with HC, had significantly more languid type (CTI LV: $p<0.0005$) and rigidity of circadian rhythms (CTI FR: $p<0.0005$).

Actigraphy

In table 3, the SA group, in comparison with the noSA group, showed a statistically significant earlier onset of daily activity ($p=0.010$). The SA group, in comparison to HC, showed no significant differences. The noSA group, in comparison with HC, showed statistically significant differences regarding a longer time in bed ($p<0.0005$), duration of sleep ($p<0.0005$), and a trend for a more fragmented sleep ($p=0.052$).

Regression analysis

We next used BSLR to determine the optimal combination of variables that best classified individuals with BD as SA or noSA.

When the variables identified by the GLM (Gender, familial history of suicide attempt, CTI-LV, CSM, ISQ, M10onset) were entered into a BSLR; a combination of four variables (Gender, CTI-LV, ISQ, M10onset) was retained and significantly differed from SA and noSA groups ($\beta=-0.37$, $p=0.036$). The ORs of ISQ and M10 onset were significant and respectively of 2.57 and 1.27. This combination of four variables explained 11.3% and 15.2% of the SA/NoSA variance respectively.

DISCUSSION

This study aimed to identify trait circadian rhythms and sleep biomarkers associated with the history of suicide attempt in BD patients. For ease and less inconvenience for patients we used actigraphy instead of PSG. Indeed, sleep parameters estimates from actigraphy and PSG were highly correlated and did not differ for sleep onset latency, wake after sleep onset, number of awakenings, total sleep time, or sleep efficiency percentage (Kaplan et al., 2012b). Interestingly we observed that BD patients with a personal history of suicide attempt, versus patients without such history, were more frequently women and had a familial history of suicide attempt. Moreover, they present with more mixed episodes and used more benzodiazepines. We also highlighted independent variables in association with a personal history of suicide attempt in BD: insomnia, earlier onset of daily activity, woman gender and a more vigorous circadian type.

All sociodemographic results are in line with the actual scientific data. Indeed, there are known risk factors of suicide like being a woman, having a personal or familial history of suicide attempt, having an anxiety disorder, and benzodiazepines intakes (Blasco-Fontecilla et al., 2014; Diekstra, 1989; Lopez-Castroman et al., 2011). Moreover, a higher rates of suicide is observed in mixed BD patients (Abreu et al., 2009; Oquendo et al., 2000).

New observations in this study deserve comments. First, we observed using actigraphy a significant difference regarding the circadian phase marker “M10 onset”: patients with BD and SA begins their daily activities earlier than patients without SA and even earlier than healthy controls. These observations may be linked with data about moral pain that appears maximal at the beginning of the day with a recent review demonstrating an association between moral pain and suicidal risk in subjects independently of depressive symptoms (Verrocchio et al., 2016). Another interesting observation known from the scientific literature is that the severity of the suicide attempt is higher in the morning, along with higher rates of suicides in the morning in elderly (Blenkiron et al., 2000; Preti and Miotto, 2001). In this idea, a study showed that eveningness may be a risk factor for violent suicide attempt and could be explained by higher impulsivity (Selvi et al., 2011).

We also found that patients with BD and SA had a more vigorous circadian type than patients noSA. This may be interpreted as these patients SA are more alert in the morning and were less suffering from “sleep inertia”. This result associated with the observation made with the “M10 onset” circadian phase marker may indicate that patients with SA were more alert and active in the morning and had consequently a higher suicidal risk. In actual scientific literature, patients with BD in remission have been a more languid chronotype than healthy controls (Boudebessé et al., 2013). In line with our results, a recent study found that greater wakefulness in the early morning hours, about 4 a.m., was significantly associated with next-day suicidal thoughts in patients with BD or unipolar depression (Ballard et al., 2016). So, all these observations suggest that « M10 onset », as a circadian phase marker, could be a specific marker of SA in patients with BD. We must confirm in future prospective studies that these biomarkers could predict and confirm suicide attempts in BD. Indeed, identification of these disturbances appears to be essential to enhance prevention of suicide in BD.

Finally, we observe that patients with SA suffered from more insomnia than patients with noSA, and healthy controls. Numerous studies have already shown robust relationships between insomnia and suicide. Indeed, insomnia is proposed as a clinical indicator of acute suicidal risk (Malik et al., 2014; Pigeon et al., 2012); and may be a predictive factor of the lethality of suicide attempt (Pompili et al., 2013). A recent review confirmed strong associations between sleep disturbances and suicidal risk (Bernert and Nadorff, 2015). Specific sleep disturbances, like insomnia, hypersomnia, nightmares, poor quality of sleep, have been very

well documented and correlated positively with suicidal ideations, suicide attempts and suicide risk in BD patients with or without depressive symptoms (Bernert et al., 2005; Pigeon et al., 2012). Therefore an independent effect appears between suicide and insomnia because depression did not moderate the association between sleep and suicide variables and should lead to enhance screening for insomnia in patients to prevent suicide (Pigeon et al., 2012).

We must acknowledge some limitations of this study. First, we focused on lifetime history of suicide attempts for the classification of the SA and noSa groups. Some differences and specific pattern may exist in more homogeneous phenotype, such as first attempters or repeaters, or violent suicide attempt, and future studies may better examine subgroups of suicidal behaviors (Ludwig and Dwivedi, 2018; Turecki and Brent, 2016). Moreover, because of the cross-sectional design of the study, we cannot exclude that patients in the noSA group might become attempt suicide in the future, and thus might be misclassified. Secondly, this cross-sectional design of the study allows us to conclude about associations and not infer causal links, which should be confirmed in studies using prospective designs. Also, as we cannot predict the stability of all these sleep and circadian markers over time, such prospective designs would allow to clarify the causal relationships and validate or not the interest of these markers in primary and/or secondary prevention of suicide.

To our knowledge, this is the first exploratory study of patients with BD to explore associations between SA and circadian rhythms and sleep disturbances. Identified markers need to be confirmed and prospective studies should confirm the predictive value of these biomarkers in suicide attempt. If these circadian and sleep biomarkers are confirmed, they should be screened and used to prevent suicide, with the development of personal and targeted chronobiological treatments. Chronobiological treatments such as luminotherapy, sleep deprivation, “dark-therapy” and melatonin, are used to treat and/or resynchronise circadian rhythms and sleep abnormalities in BD patients . These chronobiological treatments have also demonstrated an efficacy in improving suicidal symptoms (Benard et al., 2015). However, there is not yet evidence about efficiency of these chronobiological treatments in suicide prevention in BD but our results invite to test this hypothesis of an impact on suicide prevention. Lithium appears also interesting both for its action on suicide prevention but also because of its action on circadian rhythms (Geoffroy et al., 2016; Geoffroy et al., 2014c).

Indeed, lithium is the only mood stabilizer with a very well demonstrated efficiency in suicide prevention and the anti-suicide effect of lithium may be associated with an action on circadian rhythms (Benard et al., 2016).

CONCLUSION

We observe that patients with BD and SA were more frequently women and had a familial history of suicide attempt. Moreover, they present with more mixed episodes and used more benzodiazepines and had a more vigorous circadian type. Woman gender, a more vigorous circadian type, insomnia and an earlier daily activity appeared independently associated with SA in BD. These results need to be confirmed in future studies, and the causal link between these biomarkers and suicide should be addressed in studies with prospective designs. If validated, these circadian and sleep biomarkers will pave the way for the development of personal and targeted screening, but also to chronobiological therapies in order to prevent suicide in BD.

REFERENCES

- Abreu, L.N. de, Lafer, B., Baca-Garcia, E., Oquendo, M.A., 2009. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Rev. Bras. Psiquiatr. São Paulo Braz.* 1999 31, 271–280.
- Altamura, C., VanGastel, A., Pioli, R., Mannu, P., Maes, M., 1999. Seasonal and circadian rhythms in suicide in Cagliari, Italy. *J. Affect. Disord.* 53, 77–85.
- Anderson, J.L., Rosen, L.N., Mendelson, W.B., Jacobsen, F.M., Skwerer, R.G., Joseph-Vanderpool, J.R., Duncan, C.C., Wehr, T.A., Rosenthal, N.E., 1994. Sleep in fall/winter seasonal affective disorder: effects of light and changing seasons. *J. Psychosom. Res.* 38, 323–337.
- Ballard, E.D., Vande Voort, J.L., Bernert, R.A., Luckenbaugh, D.A., Richards, E.M., Niciu, M.J., Furey, M.L., Duncan, W.C., Zarate, C.A., 2016. Nocturnal Wakefulness Is Associated With Next-Day Suicidal Ideation in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *J. Clin. Psychiatry* 77, 825–831. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09943>
- Benard, V., Geoffroy, P.A., Bellivier, F., 2015. [Seasons, circadian rhythms, sleep and suicidal behaviors vulnerability]. *L'Encéphale* 41, S29-37. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(15\)30004-X](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(15)30004-X)
- Benard, V., Vaiva, G., Masson, M., Geoffroy, P.A., 2016. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *L'Encephale* 42, 234–241. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.02.006>

- Bernert, R.A., Joiner, T.E., Cukrowicz, K.C., Schmidt, N.B., Krakow, B., 2005. Suicidality and sleep disturbances. *Sleep* 28, 1135–1141.
- Bernert, R.A., Kim, J.S., Iwata, N.G., Perlis, M.L., 2015. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Curr. Psychiatry Rep.* 17, 554. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0554-4>
- Bernert, R.A., Luckenbaugh, D.A., Duncan, W.C., Iwata, N.G., Ballard, E.D., Zarate, C.A., 2017. Sleep architecture parameters as a putative biomarker of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *J. Affect. Disord.* 208, 309–315. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.050>
- Bernert, R.A., Nadorff, M.R., 2015. Sleep Disturbances and Suicide Risk. *Sleep Med. Clin.* 10, 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.004>
- Blais, F.C., Gendron, L., Mimeault, V., Morin, C.M., 1997. [Evaluation of insomnia: validity of 3 questionnaires]. *L'Encephale* 23, 447–453.
- Blasco-Fontecilla, H., Jaussent, I., Olié, E., Béziat, S., Guillaume, S., Artieda-Urrutia, P., Baca-Garcia, E., de Leon, J., Courtet, P., 2014. A cross-sectional study of major repeaters: a distinct phenotype of suicidal behavior. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 16. <https://doi.org/10.4088/PCC.14m01633>
- Blenkiron, P., House, A., Milnes, D., 2000. The timing of acts of deliberate self-harm: is there any relation with suicidal intent, mental disorder or psychiatric management? *J. Psychosom. Res.* 49, 3–6.
- Boudebesse, C., Geoffroy, P.A., Bellivier, F., Henry, C., Folkard, S., Leboyer, M., Etain, B., 2014. Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiol. Int.* 31, 698–704. <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.895742>
- Boudebesse, C., Geoffroy, P.-A., Henry, C., Germain, A., Scott, J., Lajnef, M., Leboyer, M., Bellivier, F., Etain, B., 2015. Links between sleep and body mass index in bipolar disorders: an exploratory study. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 30, 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.04.006>
- Boudebesse, C., Lajnef, M., Geoffroy, P.A., Bellivier, F., Nieto, I., Gard, S., Olié, E., Azorin, J.M., Kahn, J.P., Bougerol, T., Passerieux, C., Aubin, V., Milhiet, V., Folkard, S., French Academic Centres of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators, Leboyer, M., Henry, C., Etain, B., 2013. Chronotypes of bipolar patients in remission: validation of the French version of the circadian type inventory in the FACE-BD sample. *Chronobiol. Int.* 30, 1042–1049. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.798330>
- Boudebesse, C., Leboyer, M., Begley, A., Wood, A., Miewald, J., Hall, M., Frank, E., Kupfer, D., Germain, A., 2013. Comparison of five actigraphy scoring methods with bipolar disorder. *Behav. Sleep. Med.* 11, 275–282. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.685997>
- Caracciolo, S., Manfredini, R., Gallerani, M., Tugnoli, S., 1996. Circadian rhythm of parasuicide in relation to violence of method and concomitant mental disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 93, 252–256.
- Christodoulou, C., Douzenis, A., Papadopoulos, F.C., Papadopoulou, A., Bouras, G., Gournellis, R., Lykouras, L., 2012. Suicide and seasonality. *Acta Psychiatr. Scand.* 125, 127–146. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01750.x>
- Collins, P.Y., Patel, V., Joestl, S.S., March, D., Insel, T.R., Daar, A.S., Scientific Advisory Board and the Executive Committee of the Grand Challenges on Global Mental Health, Anderson, W., Dhansay, M.A., Phillips, A., Shurin, S., Walport, M., Ewart, W., Savill, S.J., Bordin, I.A.,

- Costello, E.J., Durkin, M., Fairburn, C., Glass, R.I., Hall, W., Huang, Y., Hyman, S.E., Jamison, K., Kaaya, S., Kapur, S., Kleinman, A., Ogunniyi, A., Otero-Ojeda, A., Poo, M.-M., Ravindranath, V., Sahakian, B.J., Saxena, S., Singer, P.A., Stein, D.J., 2011. Grand challenges in global mental health. *Nature* 475, 27–30. <https://doi.org/10.1038/475027a>
- Diekstra, R.F., 1989. Suicide and the attempted suicide: an international perspective. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 354, 1–24.
- Durkheim E. Suicide. New York, NY: The Free Press; 1951 [1897], n.d.
- Etain, B., Milhiet, V., Bellivier, F., Leboyer, M., 2011. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 21 Suppl 4, S676-682. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.007>
- Fawcett, J., Scheftner, W.A., Fogg, L., Clark, D.C., Young, M.A., Hedeker, D., Gibbons, R., 1990. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 147, 1189–1194.
- Gallerani, M., Avato, F.M., Dal Monte, D., Caracciolo, S., Fersini, C., Manfredini, R., 1996. The time for suicide. *Psychol. Med.* 26, 867–870.
- Geoffroy, P.A., Bellivier, F., Scott, J., Boudebesse, C., Lajnef, M., Gard, S., Kahn, J.-P., Azorin, J.-M., Henry, C., Leboyer, M., Etain, B., 2013. Bipolar disorder with seasonal pattern: clinical characteristics and gender influences. *Chronobiol. Int.* 30, 1101–1107. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.800091>
- Geoffroy, P.A., Bellivier, F., Scott, J., Etain, B., 2014a. Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J. Affect. Disord.* 168, 210–223. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.002>
- Geoffroy, P.A., Boudebesse, C., Bellivier, F., Lajnef, M., Henry, C., Leboyer, M., Scott, J., Etain, B., 2014b. Sleep in remitted bipolar disorder: a naturalistic case-control study using actigraphy. *J. Affect. Disord.* 158, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.01.012>
- Geoffroy, P.A., Boudebesse, C., Henrion, A., Jamain, S., Henry, C., Leboyer, M., Bellivier, F., Etain, B., 2014. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study. *Genes Brain Behav.* 13, 299–304. <https://doi.org/10.1111/gbb.12103>
- Geoffroy, P.A., Etain, B., Sportiche, S., Bellivier, F., 2014c. Circadian biomarkers in patients with bipolar disorder: promising putative predictors of lithium.
- Geoffroy, P.A., Samalin, L., Llorca, P.-M., Curis, E., Bellivier, F., 2016. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 204, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.015>
- Geoffroy, P.A., Scott, J., Boudebesse, C., Lajnef, M., Henry, C., Leboyer, M., Bellivier, F., Etain, B., 2015. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 131, 89–99. <https://doi.org/10.1111/acps.12367>
- Gershon, A., Thompson, W.K., Eidelman, P., McGlinchey, E.L., Kaplan, K.A., Harvey, A.G., 2012. Restless pillow, ruffled mind: sleep and affect coupling in interepisode bipolar disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 121, 863–873. <https://doi.org/10.1037/a0028233>
- Gold, A.K., Sylvia, L.G., 2016. The role of sleep in bipolar disorder. *Nat. Sci. Sleep* 8, 207–214. <https://doi.org/10.2147/NSS.S85754>
- Harvey, A.G., Schmidt, D.A., Scarnà, A., Semler, C.N., Goodwin, G.M., 2005. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am. J. Psychiatry* 162, 50–57. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.50>

- Johns, M.W., 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540–545.
- Jones, S.H., Hare, D.J., Evershed, K., 2005. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 7, 176–186. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00187.x>
- Kaneita, Y., Ohida, T., Uchiyama, M., Takemura, S., Kawahara, K., Yokoyama, E., Miyake, T., Harano, S., Suzuki, K., Fujita, T., 2006. The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J. Clin. Psychiatry* 67, 196–203.
- Kaplan, K.A., Talbot, L.S., Gruber, J., Harvey, A.G., 2012a. Evaluating sleep in bipolar disorder: comparison between actigraphy, polysomnography, and sleep diary. *Bipolar Disord.* 14, 870–879. <https://doi.org/10.1111/bdi.12021>
- Kaplan, K.A., Talbot, L.S., Gruber, J., Harvey, A.G., 2012b. Evaluating sleep in bipolar disorder: comparison between actigraphy, polysomnography, and sleep diary. *Bipolar Disord.* 14, 870–879. <https://doi.org/10.1111/bdi.12021>
- Kim, J.S., Ha, T.H., Chang, J.S., Park, Y.S., Huh, I., Kim, J., Hong, K.S., Park, T., Ha, K., 2014. Seasonality and its distinct clinical correlates in bipolar II disorder. *Psychiatry Res.* <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.051>
- Lopez-Castroman, J., Perez-Rodriguez, M. de las M., Jaussent, I., Alegria, A.A., Artes-Rodriguez, A., Freed, P., Guillaume, S., Jollant, F., Leiva-Murillo, J.M., Malafosse, A., Oquendo, M.A., de Prado-Cumplido, M., Saiz-Ruiz, J., Baca-Garcia, E., Courtet, P., European Research Consortium for Suicide (EURECA), 2011. Distinguishing the relevant features of frequent suicide attempters. *J. Psychiatr. Res.* 45, 619–625. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.09.017>
- Ludwig, B., Dwivedi, Y., 2018. The concept of violent suicide, its underlying trait and neurobiology: A critical perspective. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 28, 243–251. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.001>
- Maes, M., Cosyns, P., Meltzer, H.Y., De Meyer, F., Peeters, D., 1993. Seasonality in violent suicide but not in nonviolent suicide or homicide. *Am. J. Psychiatry* 150, 1380–1385.
- Maldonado, G., Kraus, J.F., 1991. Variation in suicide occurrence by time of day, day of the week, month, and lunar phase. *Suicide Life. Threat. Behav.* 21, 174–187.
- Malik, S., Kanwar, A., Sim, L.A., Prokop, L.J., Wang, Z., Benkhadra, K., Murad, M.H., 2014. The association between sleep disturbances and suicidal behaviors in patients with psychiatric diagnoses: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 3, 18. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-18>
- Maxwell, M.E., 1992. Family Interview for Genetic Studies (FIGS): a manual for FIGS, clinical neurogenetics branch, intramural research program. Natl. Inst. Ment. Health Bethesda MD.
- McCall, W.V., Reboussin, B.A., Cohen, W., 2000. Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J. Sleep Res.* 9, 43–48.
- McCleary, R., Chew, K.S., Hellsten, J.J., Flynn-Bransford, M., 1991. Age- and sex-specific cycles in United States suicides, 1973 to 1985. *Am. J. Public Health* 81, 1494–1497.
- McClung, C.A., 2007. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol. Ther.* 114, 222–232. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.02.003>
- Merikangas, K.R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P.E., Hirschfeld, R.M.A., Petukhova, M., Kessler, R.C., 2007. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in

- the National Comorbidity Survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 543–552. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543>
- Millar, A., Espie, C.A., Scott, J., 2004. The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy. *J. Affect. Disord.* 80, 145–153. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00055-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00055-7)
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 134, 382–389.
- Morgenthaler, T., Alessi, C., Friedman, L., Owens, J., Kapur, V., Boehlecke, B., Brown, T., Chesson, A., Coleman, J., Lee-Chiong, T., Pancer, J., Swick, T.J., Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine, 2007. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep* 30, 519–529.
- Mullin, B.C., Harvey, A.G., Hinshaw, S.P., 2011. A preliminary study of sleep in adolescents with bipolar disorder, ADHD, and non-patient controls. *Bipolar Disord.* 13, 425–432. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00933.x>
- Netzer, N.C., Stoohs, R.A., Netzer, C.M., Clark, K., Strohl, K.P., 1999. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann. Intern. Med.* 131, 485–491.
- Ng, T.H., Chung, K.-F., Ho, F.Y.-Y., Yeung, W.-F., Yung, K.-P., Lam, T.-H., 2015. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 20, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.06.006>
- Nordentoft, M., 2007. Prevention of suicide and attempted suicide in Denmark. Epidemiological studies of suicide and intervention studies in selected risk groups. *Dan. Med. Bull.* 54, 306–369.
- Nurnberger, J.I., Berrettini, W., Tamarkin, L., Hamovit, J., Norton, J., Gershon, E., 1988. Supersensitivity to melatonin suppression by light in young people at high risk for affective disorder. A preliminary report. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 1, 217–223.
- Oquendo, M.A., Waternaux, C., Brodsky, B., Parsons, B., Haas, G.L., Malone, K.M., Mann, J.J., 2000. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J. Affect. Disord.* 59, 107–117.
- Perlis, M.L., Grandner, M.A., Brown, G.K., Basner, M., Chakravorty, S., Morales, K.H., Gehrman, P.R., Chaudhary, N.S., Thase, M.E., Dinges, D.F., 2016. Nocturnal Wakefulness as a Previously Unrecognized Risk Factor for Suicide. *J. Clin. Psychiatry* 77, e726-733. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10131>
- Petridou, E., Papadopoulos, F.C., Frangakis, C.E., Skalkidou, A., Trichopoulos, D., 2002. A role of sunshine in the triggering of suicide. *Epidemiol. Camb. Mass* 13, 106–109.
- Phillips, M.L., Kupfer, D.J., 2013. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* 381, 1663–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60989-7)
- Pigeon, W.R., Piquart, M., Conner, K., 2012. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J. Clin. Psychiatry* 73, e1160-1167. <https://doi.org/10.4088/JCP.11r07586>
- Pompili, M., Gonda, X., Serafini, G., Innamorati, M., Sher, L., Amore, M., Rihmer, Z., Girardi, P., 2013. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord.* 15, 457–490. <https://doi.org/10.1111/bdi.12087>

- Pompili, M., Innamorati, M., Forte, A., Longo, L., Mazzetta, C., Erbuto, D., Ricci, F., Palermo, M., Stefani, H., Seretti, M.E., Lamis, D.A., Perna, G., Serafini, G., Amore, M., Girardi, P., 2013. Insomnia as a predictor of high-lethality suicide attempts. *Int. J. Clin. Pract.* 67, 1311–1316. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12211>
- Preti, A., Miotto, P., 2001. Diurnal variations in suicide by age and gender in Italy. *J. Affect. Disord.* 65, 253–261.
- Ritter, P.S., Marx, C., Lewtschenko, N., Pfeiffer, S., Leopold, K., Bauer, M., Pfennig, A., 2012. The characteristics of sleep in patients with manifest bipolar disorder, subjects at high risk of developing the disease and healthy controls. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 119, 1173–1184. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0883-y>
- Salvatore, P., Ghidini, S., Zita, G., De Panfilis, C., Lambertino, S., Maggini, C., Baldessarini, R.J., 2008. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord.* 10, 256–265. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00505.x>
- Schaffer, A., Isometsä, E.T., Tondo, L., H Moreno, D., Turecki, G., Reis, C., Cassidy, F., Sinyor, M., Azorin, J.-M., Kessing, L.V., Ha, K., Goldstein, T., Weizman, A., Beautrais, A., Chou, Y.-H., Diazgranados, N., Levitt, A.J., Zarate, C.A., Rihmer, Z., Yatham, L.N., 2015. 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.* 17, 1–16. <https://doi.org/10.1111/bdi.12271>
- Selvi, Y., Aydin, A., Atli, A., Boysan, M., Selvi, F., Besiroglu, L., 2011. Chronotype differences in suicidal behavior and impulsivity among suicide attempters. *Chronobiol. Int.* 28, 170–175. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.535938>
- St-Amand, J., Provencher, M.D., Bélanger, L., Morin, C.M., 2013. Sleep disturbances in bipolar disorder during remission. *J. Affect. Disord.* 146, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.057>
- Tohen, M., Frank, E., Bowden, C.L., Colom, F., Ghaemi, S.N., Yatham, L.N., Malhi, G.S., Calabrese, J.R., Nolen, W.A., Vieta, E., Kapczinski, F., Goodwin, G.M., Suppes, T., Sachs, G.S., Chengappa, K.R., Grunze, H., Mitchell, P.B., Kanba, S., Berk, M., 2009. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 11, 453–473. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00726.x>
- Turecki, G., Brent, D.A., 2016. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet Lond. Engl.* 387, 1227–1239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00234-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00234-2)
- Verrocchio, M.C., Carrozzino, D., Marchetti, D., Andreasson, K., Fulcheri, M., Bech, P., 2016. Mental Pain and Suicide: A Systematic Review of the Literature. *Front. Psychiatry* 7, 108. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00108>
- Vyssoki, B., Kapusta, N.D., Praschak-Rieder, N., Dorffner, G., Willeit, M., 2014. Direct effect of sunshine on suicide. *JAMA Psychiatry* 71, 1231–1237. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1198>
- Watts, H.E., MacDougall-Shackleton, S.A., Hahn, T.P., 2015. Variation among individuals in photoperiod responses: Effects of breeding schedule, photoperiod, and age-related photoperiodic experience in birds. *J. Exp. Zool. Part Ecol. Genet. Physiol.* 323, 368–374. <https://doi.org/10.1002/jez.1929>
- Wood, J., Birmaher, B., Axelson, D., Ehmann, M., Kalas, C., Monk, K., Turkin, S., Kupfer, D.J., Brent, D., Monk, T.H., Nimgainkar, V.L., 2009. Replicable differences in preferred

circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res.* 166, 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.03.003>

Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 133, 429–435.

TABLES

Table 1: Socio-demographic and clinical characteristics of patients with BD and with a personal history of suicide attempt (SA), without a personal history of suicide attempt (noSA) and healthy controls (HC).

Variables	Groups Mean (SD) or n (%)			Comparison SA vs NoSA		Comparison SA vs HC		Comparison NoSA vs HC	
	SA (n=57)	No SA (n=90)	HC (n=89)	<i>Khi2</i> t- student U- Mann- Whitney	<i>p</i>	<i>Khi2</i> t- student U- Mann- Whitney	<i>p</i>	<i>Khi2</i> t- student U- Mann- Whitney	<i>p</i>
Age (years)	47.24 (±12.63)	44.77 (±12.95)	39.66 (±13.37)	2824.00	0.30	3298.50	<0.0005	4753.50	0.01
Gender									
Female	41 (72%)	49 (54%) (46%)	46 (54%) (46%)	4.49	0.03	4.56	0.033	0.002	0.97
Male	16 (28%)	41 (46%) (46%)	39 (46%) (46%)						
BMI (kg/m2)	25.41 (±4.33)	25.68 (±4.14)	24.46 (±4.02)	2302.00	0.66	2681.50	0.20	4336.50	0.051
Subtype									
BD I	41 (72%)	69(77%) (77%)	-	0.59	0.44	-	-	-	-
BD II	16 (28%)	20(23%) (23%)	-	2318.50	0.80				
Age of onset (years)	25.80 (±10.06)	26.05 (±12.95)							
Total number of episodes	8.14 (±5.95)	7.2(±4.60) 4.96(±4.42)	-	2136.50	0.70	2315.00	0.24		
Depressive	6.10 (±5.58)	2.12 (±2.33)		1703.00	0.023	-	-	-	-
Manic	1.49 (±2.17)	3.99 (±5.50)		1671.50	0.53				
Hypomanic	6.39 (±8.40)	0.19 (±0.39)		2650.00	0.001				
Mixed	0.46 (±0.50)								
MADRS score									
Day 0	2.49 (±2.80)	2.02 (±2.14)	0.24(±0.87)	2568.00	0.53	3628.50	<0.0005	5682.50	<0.0005
Day 21	2.71 (±3.54)	2.17 (±3.39)	0.08 (±0.38)	2552.50	0.27	2293.00	<0.0005	3325.00	<0.0005
YMRS score									
Day 0	0.64 (±1.32)	0.77 (±1.77)	0.07 (±0.34)	2474.50	0.76	2800.00	<0.0005	4342.00	0.001
Day 21	0.66 (±1.22)	0.80 (±1.71)	0.04 (±0.27)	2335.00	0.27	1829.00	<0.0005	2744.00	<0.0005
Familial history of suicide attempt	18 (35%)	16 (19%) (19%)	-	4.61	0.032	-	-	-	-
Tobacco ^a	25 (44%)	35 (41%) (41%)	-	0.14	0.71	-	-	-	-
Alcohol ^a	16 (29%)	21 (25%) (25%)	-	0.18	0.67	-	-	-	-
Antidepressant	15 (27%)	24 (27%) (27%)	-	0.001	0.98	-	-	-	-
Benzodiazepine	11 (20%)	6 (7%) (7%)	-	5.53	0.019	-	-	-	-
Atypical antipsychotic	9 (16%)	11 (12%) (12%)	-	0.40	0.53	-	-	-	-

Table 2: Logistic regression analysis showing subjective sleep and circadian variables between cases with (SA) or without (NoSA) personal history of suicide attempts and healthy controls (HC)^a

Variables	Groups Mean (SD) or n (%)			Comparison SA vs NoSA*		Comparison SA vs HC**		Comparison NoSA vs HC**	
	SA (n=57)	NoSA (n=90)	HC (n=89)	β	p	β	p	β	p
PSQI	6.62(±3.53)	5.64(±3.37)	3.89(±2.03)	0.071	0.20	0.22	0.018	0.13	0.095
CSM	38.15(±8.16)	35.71(±7.82)	34.73(±7.02)	0.048	0.043	0.039	0.44	0.004	0.91
CTI									
- LV	18.55(±5.53)	19.76(±5.36)	16.68(±4.95)	0.071	0.042	0.16	0.006	0.20	<0.0005
- FR	11.60(±4.68)	11.41(±4.39)	14.34(±4.37)	0.048	0.27	-0.15	0.009	-0.21	<0.0005
ISQ	22(40%)	22(25%)	6(7%)	0.63	0.10	2.080	0.001	0.75	0.21
Berlin	13(23%)	19(22%)	5(6%)	-	0.84	-0.46	0.58	0.67	0.28
ESS	8.38(±4.36)	8.22(±4.30)	7.51(±3.28)	0.092	0.90	0.017	0.78	0.061	0.22
				0.005					

^a Using the following covariates *gender and MADRS score **age, gender and MADRS score

Table 3: Logistic regression analysis showing objective circadian and sleep variables collected by actigraphy between cases with (SA) or without (NoSA) a personal history of suicide attempts and healthy controls (HC)^a

Variables	G Mean (SD) or n (%)			Comparison SA vs NoSA*		Comparison SA vs HC**		Comparison NoSA vs HC**	
	SA (n=57)	NoSA (n=90)	HC (n=89)	β	p	β	p	β	p
Time in bed (hh:min:sec)	08:26:06 (±00:55:41)	08:34:13 (±01:03:31)	08:07:02 (±00:45:19)	<0.0005	0.17	<0.0005	0.12	<0.0005	0.020
Assumed sleep (hh:min:sec)	08:04:43 (±00:59:27)	08:10:04 (±01:02:52)	07:44:01 (±00:45:50)	<0.0005	0.32	<0.0005	0.098	<0.0005	0.023
Actual wake time (min)	51.40 (±20.99)	56.78 (±26.32)	49.70 (±21.47)	-0.010	0.21	-0.003	0.73	0.011	0.18
Sleep efficiency (%)	84.97 (±6.55)	83.89 (±6.12)	85.26 (±5.57)	0.028	0.36	0.009	0.83	-0.041	0.23
Sleep latency (min)	13.62 (±10.78)	15.71 (±14.63)	12.50 (±10.55)	-0.013	0.37	0.025	0.23	0.030	0.078
Mean activity score	15702.42 (±5305.36)	15696.42 (±5511.89)	16562.67 (±3928.20)	<0.0005	0.99	<0.0005	0.46	<0.0005	0.70
Fragmentation index	29.63 (±10.66)	31.31 (±10.93)	26.55 (±8.26)	-0.013	0.47	0.027	0.27	0.051	0.016
Inter-daily variability	0.822 (±0.158)	0.842 (±0.189)	0.827 (±0.163)	-0.756	0.46	-0.10	0.94	1.082	0.33
L5 onset (hh:min)	01:05 (±01:27)	01:05 (±01:37)	01:54 (±01:15)	0.016	0.91	-0.22	0.30	-0.15	0.41
M10 onset (hh:min)	08:52 (±02:31)	10:00 (±02:39)	10:20 (±02:33)	-0.244	0.010	-0.63	0.16	-0.19	0.20

^a Using for the following covariates *gender and MADRS score **age, gender and MADRS score

Table 4: Backward stepwise logistic regression analysis showing significant circadian and sleep variables that best classify cases into with or without a personal history of suicidal attempts.

Covariates	SA (n=57) vs NoSA (n=90)		
	β	OR (IC95%)	p
Gender	0.820	2.27 (0.99-5.22)	0.053
CTI-LV	-0.064	1.06 (0.99-1.15)	0.098
ISQ	0.943	2.57 (1.10-6.00)	0.029
M10 onset	-0.239	1.27 (1.05-1.54)	0.013

HIGHLIGHTS

- Sleep and circadian rhythms disturbances are associated to history of suicide attempts
- Suicide attempt is associated with women gender and a familial history of suicide
- Mixed episodes and benzodiazepines are associated with history of suicide attempt in BD
- Insomnia, earlier onset of activity, woman gender and vigorous circadian type are independent predictors
- The predictive value of these biomarkers must be confirmed in a prospective study

AUTHOR STATEMENT

Contributors

VB, FB and PAG designed the study. VB and PAG managed the literature searches and analyses. PAG undertook the statistical analysis. VB wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Acknowledgments

We thank the BD patients who agreed to participate in this study. We thank the staff at the inclusion sites in Paris Fernand-Widal/Lariboisière and Paris-Creteil.

Funding/support

This work was supported by INSERM (Research Protocol C0829), Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (Research Protocol GAN12). This research was also supported by the Investissements d'Avenir program managed by the ANR under reference ANR-11-IDEX-0004 and Fondation FondaMental (RTRS Santé Mentale).

4 . SUICIDE, ÉPISODE DÉPRESSIF CARACTÉRISÉ ET SYMPTÔMES PSYCHOTIQUES

*« De l'homme à l'homme vrai, le chemin passe par l'homme fou. »
Michel Foucault*

4.1 Les Épisodes Dépressifs Caractérisés avec caractéristiques psychotiques

4.1.1 Définitions et épidémiologie

L'Épisode Dépressif Caractérisé (EDC) est défini selon les critères du DSM-5 par une humeur triste pathologique, une anhédonie, des troubles de l'appétit et du sommeil, un ralentissement psychomoteur, une perte d'énergie, un sentiment de dévalorisation et de culpabilité, des difficultés de concentration, survenant presque tous les jours et entraînant une altération significative du fonctionnement habituel (American Psychiatric Association (APA), 2013). Dans le DSM-5, il est mentionné des spécifications de l'EDC correspondant à des formes cliniques distinctes. *L'EDC avec caractéristiques psychotiques* est caractérisé par la présence associée à la symptomatologie dépressive, d'idées délirantes de thématique principalement de ruine, d'incapacité, de maladie, de mort, d'indignité, de culpabilité, et/ou d'hallucination (American Psychiatric Association (APA), 2013).

La méconnaissance des symptômes psychotiques par les médecins et les patients entraîne un sous-diagnostic de l'EDC avec caractéristiques psychotiques (Keller et al., 2006). Or, ce trouble touche entre 0.4% et 3% de la population générale, plus fréquemment les personnes âgées, et représente 15 à 25% des dépressions (Jääskeläinen et al., 2018). Une autre étude retrouve dans un échantillon de 16,5% de patients souffrant d'au moins un symptôme dépressif, 12,5% présentaient des symptômes psychotiques dont environ 10% avec uniquement des idées de ruine et de désespoir déraisonnables, et 4.5% présentaient à la fois hallucinations et idées délirantes (Ohayon and Schatzberg, 2002). De plus, ils retrouvaient également que les consultations futures pour dépression étaient plus nombreuses chez les patients ayant eu une symptomatologie psychotique associée.

4.1.2 Caractéristiques cliniques, neurobiologiques et comorbidités

Il existe des spécificités associées aux dépressions psychotiques avec notamment une augmentation de la durée des épisodes, une sévérité plus accrue, des troubles psychomoteurs plus marqués, une culpabilité importante, des altérations cognitives et un risque suicidaire majoré (Jääskeläinen et al., 2018).

Des particularités neurobiologiques ont été retrouvées telles que des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien plus prononcées avec des taux élevés de cortisol sanguin malgré des tests de freination, ainsi qu'une diminution de l'activité de l'enzyme dopamine bêta-hydroxylase entraînant des perturbations du métabolisme de la dopamine (Meyers et al., 1999; Nelson and Davis, 1997).

Il est également reconnu que la présence d'une symptomatologie psychotique au décours d'un EDC est étroitement associée au TB et que certaines caractéristiques suggèrent une transition vers ce trouble telles que l'âge de début précoce, les dépressions récurrentes, l'isolement, le niveau d'éducation et l'inactivité professionnelle (Søren Dinesen Østergaard et al., 2014).

Par ailleurs, bien que dans le DSM-5 la présence de symptômes psychotiques durant un EDC ne justifie pas de le caractériser en sévère, il est reconnu que les patients sont plus souvent hospitalisés en psychiatrie, plus longuement, et qu'ils seront hospitalisés en psychiatrie au moins une fois sur leur vie entière, en comparaison avec des patients souffrant de dépression non psychotique (Nietola et al., 2018). Ainsi, cette notion est concordante avec le fait que les patients avec EDC psychotique sont plus sévères, de par le nombre de comorbidités psychiatriques telles qu'un trouble de l'usage de substances, les troubles anxieux, les troubles de la personnalité, et non psychiatriques, plus importantes rendant ces patients vulnérables et fragiles, ainsi que l'adaptation thérapeutique plus difficile et nécessite une surveillance hospitalière (Nietola et al., 2018).

4.1.3 Thérapeutiques et pronostic

Une récente revue de la littérature a mis en lien les recommandations internationales et les pratiques courantes de psychiatres. De façon intéressante, leurs résultats montrent une importante hétérogénéité. En effet, 6 des 9 recommandations suggèrent l'association d'un antidépresseur (AD) et d'un antipsychotique (AP), 3 des 9 recommandent une monothérapie par AD, et 5 d'entre elles proposent l'électroconvulsivothérapie (ECT) comme traitement de première ligne. En ce qui concerne les prescriptions des psychiatres, 42% proposaient l'association AD+AP, 31% la monothérapie par AD, et 21% l'ECT.

De plus, il apparaît important de distinguer les EDC avec caractéristiques psychotiques des EDC sans caractéristiques psychotiques car l'antécédent familial de TB apparaît être un

facteur de risque fortement associé (Ostergaard et al., 2013b). Ce qui appuie également le fait que le traitement n'est pas identique d'avec un EDC sans caractéristiques psychotiques, et il apparait que l'adjonction d'un antidépresseur et d'un antipsychotique soit plus efficace dans la dépression avec caractéristiques psychotiques (Meyers et al., 2009). Ce d'autant qu'il existe une limitation non négligeable à la prescription d'antidépresseur chez ces patients à haut risque de trouble bipolaire, et de suicide.

Une autre donnée intéressante est l'âge du premier épisode dépressif qui apparait plus précocement chez les patients avec EDC psychotique que non psychotique, et le retentissement socioprofessionnel et au quotidien est important car il sont le plus souvent isolés, en invalidité et sans emploi (Nietola et al., 2018).

En effet, sur le long cours les patients souffrant de dépression psychotique en comparaison à des patients souffrant de dépression non-psychotique présentent des conséquences cliniques et professionnelles plus néfastes et une sévérité clinique plus importante. Ainsi, il apparait nécessaire de rechercher des éléments psychotiques chez les patients se présentant avec une symptomatologie dépressive afin d'améliorer le temps de latence de prise en charge et le pronostic de ses patients.

4.1.4 Lien entre dépression psychotique et suicide

Dans une récente étude centrée sur la mortalité des patients souffrant de dépression, des auteurs montrent que 41% des patients souffrant d'EDC sévère avec caractéristiques psychotiques décèdent dans les 15 ans après une hospitalisation versus 20% de patients sans caractéristiques psychotiques (Vythilingam et al., 2003). Certes, la mortalité des patients souffrant d'EDC avec caractéristiques psychotiques est fortement associée à des causes médicales mais les taux de suicide sont également importants (Vythilingam et al., 2003). Cette donnée sur des taux de suicide majorés dans cette population reste cependant controversée.

Pourtant plusieurs points sont à souligner dans ce sens. Tout d'abord, la symptomatologie dépressive est à l'origine d'un important risque suicidaire tant chez les patients avec un EDC qu'avec un TB (Holma et al., 2014). En effet, environ 15% des patients souffrant d'EDC vont se suicider, 70% des suicidés souffraient de dépression, et le risque de suicide est 20 à 30 fois supérieur chez les patients souffrant de TB qu'en population générale (Isometsä et al., 1994; Pompili et al., 2013). Puis, depuis

de nombreuses années, la sévérité de la dépression, à savoir avec des caractéristiques psychotiques ou mélancoliques, est associée à un risque de suicide majoré et des caractéristiques spécifiques chez ses patients ont été retrouvées, avec des femmes plus souvent isolées, non mariées et avec antécédents de TS, alors que les hommes ont plus antécédents familiaux de troubles psychotiques et de troubles de la personnalité (Brådvik and Berglund, 1993). Enfin, une récente méta-analyse a mis en évidence que le risque de suicide en phase aiguë ou sur la vie entière était deux fois plus élevés chez des patients souffrant de dépression psychotique que non psychotique (R. Gournellis et al., 2018).

Ainsi les patients souffrant d'un EDC avec caractéristiques psychotiques sont à très haut risque suicidaire, et de plus, la présence d'idées suicidaires seraient également un critère de mauvaise réponse au traitement de l'EDC avec caractéristiques psychotiques (Bingham et al., 2017).

Le risque de suicide serait plus important chez les patients avec EDC avec caractéristiques psychotiques que sans, cependant toutes les études ne vont pas dans ce sens. Ainsi, rechercher certains facteurs de risque suicidaire spécifiques apparaît indispensable et certains auteurs en ont déjà retrouvés tels que l'âge avancé, le sexe masculin et l'antécédent personnel de TS (Leadholm et al., 2014).

4.2 Traduction d'une échelle diagnostique : Psychotic Depression Assessment Scale (PDAS)

4.2.1 Définition et évaluation diagnostique à l'heure actuelle

Comme nous l'avons souligné plus haut, l'EDC avec caractéristiques psychotiques est souvent sous-diagnostiqué par omission de recherche d'idées délirantes et/ou d'hallucination alors qu'il existe des spécificités symptomatiques, évolutives et thérapeutiques. En effet, devant un EDC nous utilisons principalement des échelles de dépression telles que la MADRS par exemple qui n'explore pas la dimension psychotique (Montgomery and Asberg, 1979). De même, l'évaluation standardisée par le MINI explore de façon séparée les symptômes thymiques et les symptômes psychotiques (Sheehan et al., 1998).

Afin de réaliser une observation fiable et précise, des auteurs ont donc validé une échelle spécifique, la PDAS (Köse Çinar and Østergaard, 2018) regroupant deux sous-échelles et permettant d'explorer la dimension dépressive par les 6 items (symptômes somatiques généraux, travail et activités, humeur dépressive, sentiments de culpabilité, anxiété psychique, ralentissement psychomoteur) issus de l'échelle de dépression de Hamilton (HAD6) (Hamilton, 1967), et la dimension psychotique par 5 items (retrait émotionnel, méfiance, hallucinations,

4.2.2 Traduction française de la PDAS

Devant la validité clinique de la PDAS et de son intérêt dans l'adaptation thérapeutique, la PDAS a été traduite dans plusieurs langues. Afin de faciliter son utilisation en pratique médicale courante, l'objectif de ce premier travail fut de traduire la PDAS de l'anglais vers le français selon la procédure « forward-backward ». Premièrement, deux psychiatres indépendants (AA et VB) ont traduit la version originale de la PDAS en français, puis leurs traductions furent comparées et fusionnées en une seule même version. Ensuite, la retraduction vers l'anglais de cette version fut réalisée par un troisième psychiatre (TF) parlant couramment l'anglais et qui n'avait pas pris connaissance de la version anglaise initiale. Enfin, une version provisoire de cette PDAS française a été transmise pour relecture et approbation par l'auteur original (SO). La version française de la PDAS comme l'échelle originale, comporte 11 items, 6 de la HAD6 et 5 de la BPRS avec un score minimum de 0 et maximum de 44.

L'échelle d'évaluation de la dépression psychotique

The Psychotic Depression Assessment Scale (PDAS)

French version

(Pour les instructions et l'entretien, regarder la page suivante)

1. Symptômes somatiques – généraux

0. Absente.
1. Sentiment incertain ou très vague de fatigue ou de douleurs musculaires .
 2. Fatigue ou douleurs musculaires plus clairement présentes mais sans retentissement sur les activités du quotidien.
 3. Fatigue ou douleurs musculaires tellement importantes qu'elles interfèrent significativement dans la vie du quotidien.
 4. Fatigue ou douleurs musculaires sévères hautement invalidantes.

2. Travail et activités

0. Pas de difficulté.
1. Problèmes légers dans les activités habituelles du quotidien comme le travail ou les loisirs (à la maison ou à l'extérieur).
 2. Perte d'intérêt pour le travail ou les loisirs – rapportée directement par le patient ou indirectement, montrée par un manque d'énergie une indécision et une hésitation (doit se forcer pour finir les choses).
 3. Problèmes dans la gestion des tâches du quotidien qui ne peuvent être effectuées qu'avec un effort majeur. Signes clairs de désarroi.
 4. Totalement incapable d'effectuer les tâches du quotidien sans aide. Désarroi extrême.

3. Humeur dépressive

0. Absente.
1. Légère tendance au découragement ou à la tristesse.
 2. Manifestations claires d'une humeur abaissée. Le patient est modérément déprimé mais le désespoir n'est pas présent.
 3. Humeur significativement abaissée avec un sentiment occasionnel de désespoir. Il peut y avoir des manifestations non-verbales d'humeur dépressive (par exemple: des pleurs).
 4. Humeur dépressive sévère avec sentiment permanent de désespoir. Il peut y avoir des idées délirantes dépressives (par exemple: aucun espoir de rétablissement).

4. Anxiété psychique

0. Absente.
1. Seulement une inquiétude, une tension ou une peur légères.
 2. Inquiétudes par rapport à des sujets mineurs. Encore capable de contrôler l'anxiété.
 3. L'anxiété et l'inquiétude sont si prononcées qu'il est difficile pour le patient de les contrôler. Les symptômes ont un impact sur les activités du quotidien.
 4. L'anxiété et l'inquiétude sont hautement invalidantes et le patient est incapable de contrôler les symptômes.

5. Sentiments de culpabilité

0. Absente.
1. Estime de soi abaissée dans les relations avec la famille, les amis ou les collègues. Le patient a le sentiment d'être un fardeau pour les autres.
 2. Sentiments de culpabilité plus prononcés. Le patient est préoccupé par des incidents du passé (omissions ou échecs mineurs).
 3. Sentiments de culpabilité plus sévères et déraisonnables. Le patient peut ressentir que sa dépression actuelle est une punition mais il est cependant capable de reconnaître que c'est loin d'être le cas.
 4. Sentiments de culpabilité délirants, le patient ne peut être convaincu qu'ils sont déraisonnables.

6. Ralentissement psychomoteur

0. Absente.
1. Le niveau d'activité motrice habituel du patient est légèrement réduit.
 2. Ralentissement psychomoteur plus prononcé, par exemple: gestes modérément réduits, marche et discours ralentis.
 3. Le ralentissement psychomoteur est évident et l'entretien est clairement prolongé à cause de la lenteur des réponses.
 4. L'entretien est à peine réalisable à cause du ralentissement psychomoteur. Un état de stupeur dépressif peut être présent.

HAM-D₆ score =

7. Retrait émotionnel

0. Absente.
1. Manque d'implication émotionnelle montré par l'échec notable de faire des commentaires réciproques avec l'interviewer, ou manque de chaleur, mais le patient répond à l'interviewer lorsqu'il est approché.
 2. Le contact émotionnel est absent pendant la majeure partie de l'entretien. Le patient ne précise pas les réponses, ne parvient pas à maintenir le contact oculaire, ou ne semble pas se soucier de savoir si l'intervieweur est à l'écoute.
 3. Le patient évite activement la participation émotionnelle. Il ne répond pas souvent aux questions ou répond fréquemment par oui/non, avec un minimum d'affects (non seulement dû à des idées délirantes de persécution).
 4. Le patient évite constamment la participation émotionnelle. Il ne répond pas ou répond par oui/non (non seulement dû à des idées délirantes de persécution). Il peut quitter l'entretien.

8. Méfiance

0. Absente.
1. Le patient semble sur ses gardes. Décrit des incidents qui semblent plausibles au cours desquels d'autres personnes lui ont fait du mal ou ont voulu le faire. A le sentiment que les autres le regardent, rient de lui ou le critiquent en public, mais cela ne se produit que rarement. Il y a peu ou pas de préoccupation.
 2. Le patient dit que d'autres personnes parlent de lui de façon malaisante, avec des intentions négatives, ou qu'elles peuvent lui faire du mal (au-delà de la probabilité de vraisemblance). La persécution perçue est associée à une certaine préoccupation.
 3. Le patient est délirant et parle de complots contre lui, par exemple qu'on l'espionne chez lui, au travail ou à l'hôpital.
 4. Identique à 3, mais les croyances sont plus préoccupantes et le patient a tendance à dévoiler ou à mettre en action les idées délirantes de persécution.

9. Hallucinations

0. Absente.
1. Le patient a occasionnellement des visions, entend des voix, des sons ou des chuchotements, sent des odeurs, ou toute autre perception sensorielle, en l'absence de stimuli externes. Il n'y a pas d'altération du fonctionnement.
 2. Hallucinations visuelles, auditives, gustatives, olfactives, tactiles ou proprioceptives occasionnelles ou quotidiennes, avec un déficit fonctionnel léger.
 3. Le patient a des hallucinations plusieurs fois par jour, ou certains domaines de fonctionnement sont perturbés par les hallucinations.
 4. Le patient a des hallucinations persistantes pendant toute la journée ou la plupart des domaines de fonctionnement sont perturbés par les hallucinations.

10. Pensées inhabituelles

0. Absente.
1. Vagues idées de référence (des gens l'observent ou rient de lui). Idées de persécution Croyances inhabituelles à propos des pouvoirs psychiques, des esprits et des OVNI. Idées non raisonnables autour des maladies, de la pauvreté, etc. Le patient ne tient pas fortement à ces idées (non délirant).
 2. Les idées délirantes sont présentes avec une certaine préoccupation, ou certains domaines de fonctionnement sont perturbés par les idées délirantes.
 3. Les idées délirantes sont présentes avec beaucoup de préoccupations, ou plusieurs domaines de fonctionnement sont perturbés par les idées délirantes.
 4. Les idées délirantes sont présentes et constituent l'essentiel des préoccupations, ou la plupart des domaines de fonctionnement sont perturbés par les pensées délirantes.

11. Émoussement des affects

0. Absente.
1. L'ensemble des réponses émotionnelles est légèrement diminué, atténué ou réservé. Le ton de la voix apparaît monocorde.
 2. Les expressions émotionnelles sont très diminuées. Le patient ne montre pas d'émotion ou ne réagit pas avec émotion à des sujets pénibles, sauf de façon minimale. L'expression faciale varie peu. Le ton de voix est monocorde la plupart du temps.
 3. Très peu d'expressions émotionnelles. Le discours et les gestes sont automatiques la plupart du temps. Les expressions faciales ne changent pas. Le ton de la voix est monocorde la plupart du temps.
 4. Pas d'expression émotionnelle ou gestuelle. Le ton de la voix est très monocorde tout le temps.

BPRS₅ score =

PDAS total score = HAM-D₆ score + BPRS₅ score =

Instructions et court entretien pour la PDAS

Contexte

L'échelle d'évaluation de la dépression psychotique (PDAS) est une échelle spécifique de l'évaluation de la sévérité de la dépression psychotique. L'échelle se compose de 6 items de l'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D6) et de 5 items de l'échelle d'évaluation psychiatrique (BPRS5). La HAM-D6 peut être considérée comme une «sous échelle de la dépression» et la BPRS5 comme une «sous échelle de la psychose» de la PDAS. Le score total de la PDAS est obtenu en additionnant les scores totaux de la HAM-D6 et de la BPRS5, ou en additionnant individuellement les scores aux 11 items. A noter que l'évaluation du risque suicidaire ne fait pas partie des items de la PDAS. Cependant, dans le cadre de l'évaluation clinique de patients souffrant de dépression, un potentiel risque suicidaire devrait toujours être pris en compte.

Instructions

Lorsque vous utilisez la PDAS, il est recommandé de mener un entretien semi-structuré, fourni ci-dessous, et de considérer la sévérité des symptômes de la semaine passée. D'autres délais peuvent tout aussi bien être utilisés (par exemple 3 jours), mais doivent être clairement soulignés durant l'entretien. Comme l'entretien est semi-structuré, le cotateur doit continuer l'entretien avec ses propres questions jusqu'à ce qu'il puisse obtenir une information, et le cotateur doit être confiant dans le score qu'il attribue. Le cotateur doit toujours choisir le score qui coïncide le mieux et il ne doit pas «sur- ou sous- coter». S'il est dans le doute, il faut coter prudemment (par exemple choisir le score le plus bas entre les deux options). Si un patient donne des informations pour répondre à un item et que cette information est aussi pertinente pour un autre item, cette information doit aussi être conservée pour ce dernier. C'est particulièrement le cas pour les idées délirantes, qui sont cotées à l'item 10 mais peuvent être rapportées (et cotées) en lien avec les autres items également. Pour la cotation des items de la PDAS, l'état normal/habituel du patient doit être utilisé comme référence.

Entretien

Général: «Avant de commencer avec les questions spécifiques de l'entretien, vous pourriez peut-être m'en dire un peu plus sur vous-même et sur votre histoire?»; «Maintenant, je vais vous poser quelques questions concernant la semaine dernière. Comment vous sentez vous depuis (jour de la semaine passée)?»

Item 1. Symptômes somatiques généraux: «Comment était votre niveau d'énergie la semaine dernière?»; «Vous êtes-vous senti fatigué?» Si oui: «A quel point ça a été mal?»; «Cette semaine, avez-vous eu des douleurs ou courbatures musculaires?»; «Avez-vous ressenti des lourdeurs ou des douleurs dans les membres, le dos ou la tête?»; «Vous êtes-vous senti lourd la semaine dernière?»; «Est-ce qu'une fatigue ou des douleurs vous ont empêché de réaliser des tâches du quotidien la semaine dernière?» Si oui: «S'il vous plaît, précisez»

Item 2. Travail et activités: «Comment avez-vous passé votre temps la semaine passée?»; «Vous êtes-vous senti intéressé en faisant les choses ou avez-vous dû vous forcer pour les faire?»; «Cette semaine avez-vous été capable de gérer vos activités du quotidien au travail/maison/hôpital?»; «Avez-vous demandé de l'aide à d'autres personnes pour réaliser les tâches du quotidien comme par exemple pour vous habiller ou faire votre lit?»; «Avez-vous ressenti du désarroi la semaine passée?»

Item 3. Humeur dépressive: «Comment était votre humeur la semaine dernière?»; «Vous êtes-vous senti diminué, déprimé ou triste?»; «Avez-vous pleuré plus facilement que d'habitude durant la semaine passée?»; «Comment envisagez-vous l'avenir?»; «Vous êtes-vous senti désespéré durant la semaine passée?» Si oui: «Dans quelles situations?»; «Avez-vous eu des pensées sur le fait de ne jamais guérir?» Si oui: «Est-ce que ces pensées étaient réalistes?»

Item 4. Anxiété psychique: «Vous êtes-vous senti tendu, anxieux ou irritable la semaine dernière? Vous sentiez-vous apeuré ou inquiet?» Si oui: «Est-ce que c'était plus que d'habitude pour vous?»; «La semaine dernière, vous êtes-vous senti paniqué?» Si oui: «Dans quelles situations?»; Si de l'anxiété a été rapportée: «Est-ce que ces sentiments ont été difficiles à contrôler pour vous la semaine passée ou vous ont-ils empêché de faire les choses?»

Item 5. Sentiments de culpabilité: «Avez-vous été particulièrement critique avec vous-même la semaine dernière, ou avez-vous eu le sentiment de laisser tomber les autres?»; «Durant la semaine passée, vous êtes-vous senti coupable de quelque chose que vous avez fait ou que vous deviez faire mais que vous n'avez pas fait?» Si oui: «Pouvez-vous expliquer s'il vous plaît?»; «Pensez-vous que votre dépression est une punition par rapport à quelque chose de mal que vous auriez fait?» Si oui: «Est-ce que vous méritez une telle punition?»; Si de la culpabilité est retrouvée: «Pensez-vous que vos sentiments de culpabilité sont raisonnables/justes?»

Item 8. Méfiance: «Durant la semaine passée, avez-vous ressenti que les autres vous regardaient, ou parlaient sur vous derrière votre dos?»; «Avez-vous été préoccupé par les intentions des autres envers vous?»; «Est-ce que quelqu'un s'est donné du fil à retordre pour vous faire passer un mauvais moment, ou a essayé de vous faire du mal?»; «Vous êtes-vous senti en danger la semaine passée?» **Note:** Si le patient rapporte n'importe quelle idée de persécution/des idées délirantes, poser les questions suivantes: «Durant la semaine passée, combien de fois avez-vous été préoccupé par (utiliser la description des idées de persécution/des idées délirantes faite par le patient)?»; «En avez-vous parlé à quelqu'un?»

Item 9. Hallucinations: «Durant la semaine passée, avez-vous: - entendu des personnes parler, des voix, ou d'autres bruits alors qu'il n'y avait personne autour de vous? – eu des visions ou vu des choses que personne ne voyait? – senti des odeurs ou goûté des choses que personne ne pouvait sentir ou goûter? – senti que quelque chose ou quelqu'un vous touchait sans être réellement touché? – ressenti que votre bras, votre jambe ou une autre partie de votre corps était dans une position alors qu'il/elle n'était pas réellement dans cette position? – eu des sensations de douleur, de chaleur ou de froid sans que vous ne soyez exposé à des choses douloureuses, chaudes ou froides?» **Note:** Si le patient rapporte des hallucinations, poser la question suivante: «Durant la semaine passée, combien de fois avez-vous ressenti (utiliser la description des hallucinations faite par le patient)?»; «Est-ce que cela vous a troublé?»

Item 10. Contenu inhabituel des pensées: «Avez-vous fait l'expérience de choses inhabituelles durant la semaine dernière?»; «Avez-vous remarqué certaines choses inhabituelles concernant vos corps, organes, ou fonctions corporelles la semaine passée?»; «Pensez-vous être en bonne santé en ce moment?» Si non: «Pourquoi non?»; «Si vous deviez deviner maintenant, quel âge pensez-vous atteindre?»; «Avez-vous été préoccupé par votre situation financière cette semaine passée?»; «La semaine dernière, avez-vous été préoccupé par des choses en panne dans votre maison ou dans d'autres endroits où vous avez séjourné, comme l'approvisionnement en eau, l'assainissement, l'électricité ou d'autres choses?»; «A votre avis, quel est le sens de la vie?»; «Vous êtes-vous senti sous le contrôle ou l'influence d'une autre personne ou d'une force durant la semaine dernière?» **Note:** Si le patient rapporte des pensées inhabituelles/idées délirantes, poser les questions suivantes: «A quelle fréquence avez-vous pensé à (décrire les pensées inhabituelles/idées délirantes)?»; «Comment expliquez-vous cette (pensée inhabituelle spécifique/idée délirante)?»; «Est-ce que ces (pensées inhabituelles/idées délirantes) ont eu des conséquences sur vous dans la semaine dernière?»; «Avez-vous parlé à d'autres personnes de ces (pensées inhabituelles/idées délirantes)?» Si oui: «Qu'est-ce qu'ils en ont pensé?»; «La semaine dernière, avez-vous fait quelque chose en lien avec cette (pensée inhabituelle/idée délirante) que vous n'auriez pas fait habituellement?»

Items 6, 7, 11. (Ralentissement psychomoteur, Retrait émotionnel & Affects émoussés): Ces évaluations sont basées sur les observations réalisées durant l'entretien.

4.3 Suicide, dépression et symptomatologie psychotique : Suivi de patients en population générale : Étude SMPG

4.3.1 Dépression psychotique et continuum psychotique

Le diagnostic de la dépression psychotique comme définie ci-dessus est spécifique et a largement été étudié ce qui a permis d'en dégager certaines caractéristiques spécifiques (Jääskeläinen et al., 2018). Cependant, il existe peu de données sur l'impact de symptômes psychotiques durant un épisode dépressif.

Pourtant, de façon très intéressante, en population générale, les personnes ayant déjà eu l'expérience d'un phénomène psychotique ne sont pas rares, et celle-ci ne rentre pas forcément dans le cadre d'un trouble psychotique (van Os and Reininghaus, 2016a).

En effet, si nous nous basons sur les théories en lien avec le continuum de la psychose, l'expression de symptômes psychotiques peut survenir qu'il existe ou non un trouble psychotique avéré, que des symptômes ou des traits de personnalité psychotiques isolés pourraient être une forme atténuée de trouble psychotique, et enfin que la présence de ceux-ci pourraient être annonciateurs d'un trouble psychotique futur (Kaymaz et al., 2012a) (cf. Figure 11).

Ainsi, les symptômes psychotiques peuvent être considérés comme transnosographiques et ainsi se retrouver dans différents troubles psychiatriques tels que les EDC (van Os and Reininghaus, 2016a).

Par ailleurs, la présence de symptômes psychotiques est associée à un mauvais fonctionnement global et à un moins bon pronostic et avec un important risque suicidaire (van Os and Reininghaus, 2016a). En effet, entre 5 et 15% des patients souffrant de troubles psychotiques se suicident (Stefenson and Titelman, 2016), la présence de symptômes psychotiques avec ou sans trouble psychiatrique retrouve majoritairement le risque de comportements suicidaires (Kelleher et al., 2017), et particulièrement dans des populations ciblées plus vulnérables et à plus haut risque (Kelleher et al., 2013). Parmi ces populations à haut risque de suicide, les patients souffrant d'un EDC font partie, et la présence de symptômes psychotiques majoritairement ce risque de suicide (Fredriksen et al., 2017).

C'est pourquoi nous nous sommes particulièrement intéressés à rechercher si l'antécédent de symptômes psychotiques avait une influence sur la vulnérabilité suicidaire chez

des patients souffrant d'EDC en population générale, et s'il existait une majoration de celle-ci selon le nombre de symptômes psychotiques retrouvés.

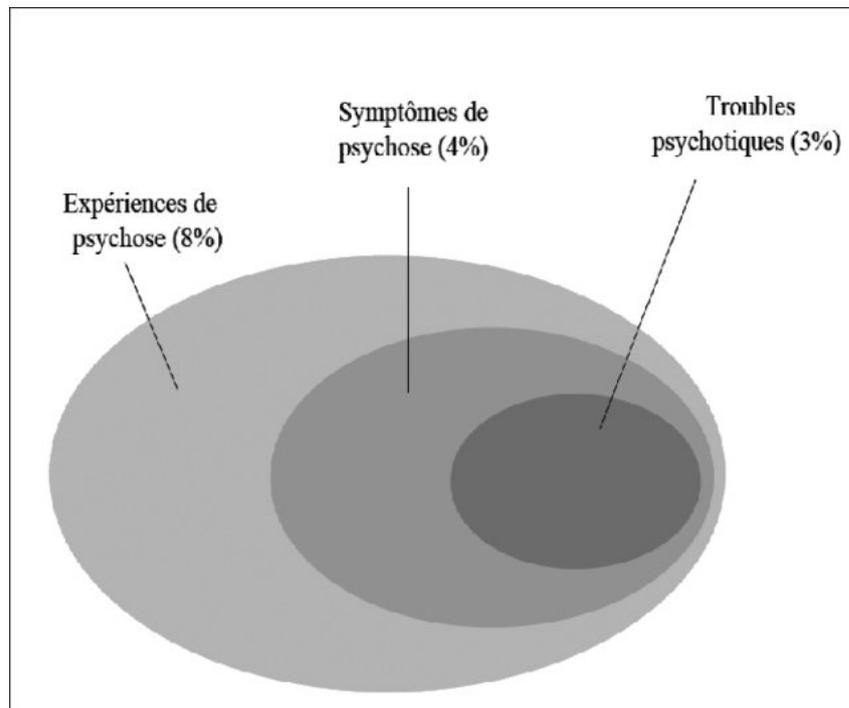


Figure 11 : Psychose : variations le long d'un continuum, (adapté de Van Os et coll. (2009)).

4.3.2 Article 4 : Dépression avec et sans antécédents de symptômes psychotiques : caractéristiques sociodémographiques et cliniques.

4.3.2.1 *Présentation générale de l'étude SMPG*

Le protocole de recherche intitulé « Étude Santé Mentale en Population Générale » a été conduit en France entre 1999 et 2003, permettant d'inclure 38 694 personnes parmi 47 sites. Tous les participants devaient donner un consentement éclairé, parler français, être majeur et ne pas être sans domicile fixe. Les entretiens via l'évaluation structurée utilisant les critères du *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)* étaient réalisés par des infirmières et psychologues entraînées. Le protocole a été approuvé par *Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche*" (CCTIRS; #98.126).

4.3.2.2 Discussion des principaux résultats

Les investigations menées durant cette étude nous montrent que les patients souffrant d'un EDC actuel et avec un antécédent d'au moins un symptôme psychotique étaient plus sévères avec plus d'antécédents de tentatives de suicide (cf. Figures 12 et 13). Un résultat innovant et fortement intéressant est qu'il existe un gradient de sévérité en fonction du nombre de symptômes psychotiques (cf. Figure 14). Les patients sont donc à plus haut risque de récives suicidaires et de suicide.

Nos résultats montrent également que chez les patients avec un EDC actuel, la présence d'au moins un symptôme psychotique au cours de leurs vies était associé à plus d'épisodes maniaques et de comorbidités psychiatriques tels que des troubles anxieux et des troubles liés à l'usage de substances. Encore une fois de façon très intéressante, nous retrouvons un gradient de sévérité en fonction du nombre de symptômes psychotiques présentés. Ainsi, ces résultats vont dans le sens du modèle du continuum de la psychose, avec des évolutions cliniques plus défavorables tant chez les sujets indemnes que souffrant d'un trouble psychiatrique (McGrath et al., 2016).

Figure 12: Influence et interactions des symptômes dépressifs et des symptômes psychotiques dans la majoration du risque suicidaire

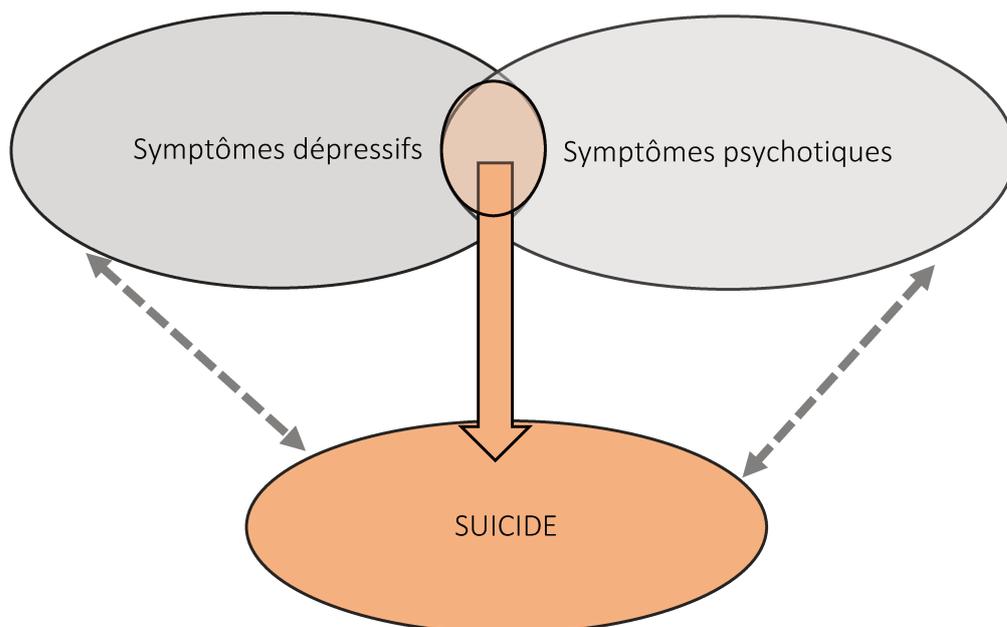


Figure 13 : Antécédents de tentative de suicide (TS) chez des patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé avec symptômes psychotiques (EDC-SP +) en comparaison à des patients sans (EDC-SP -).

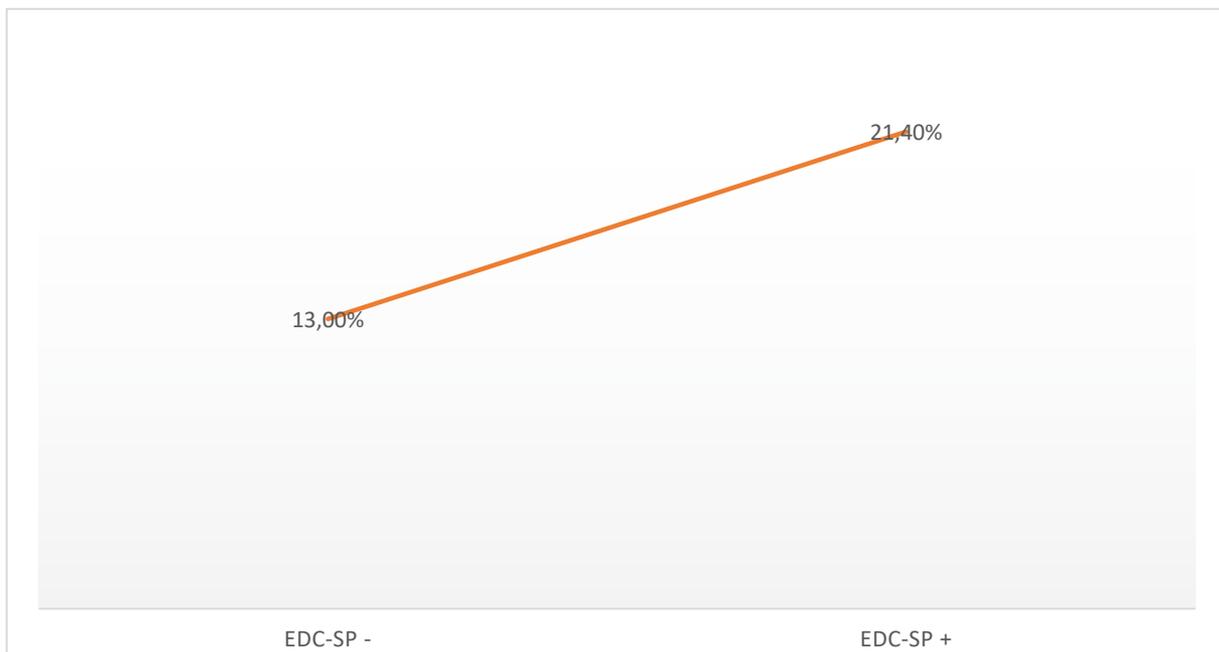
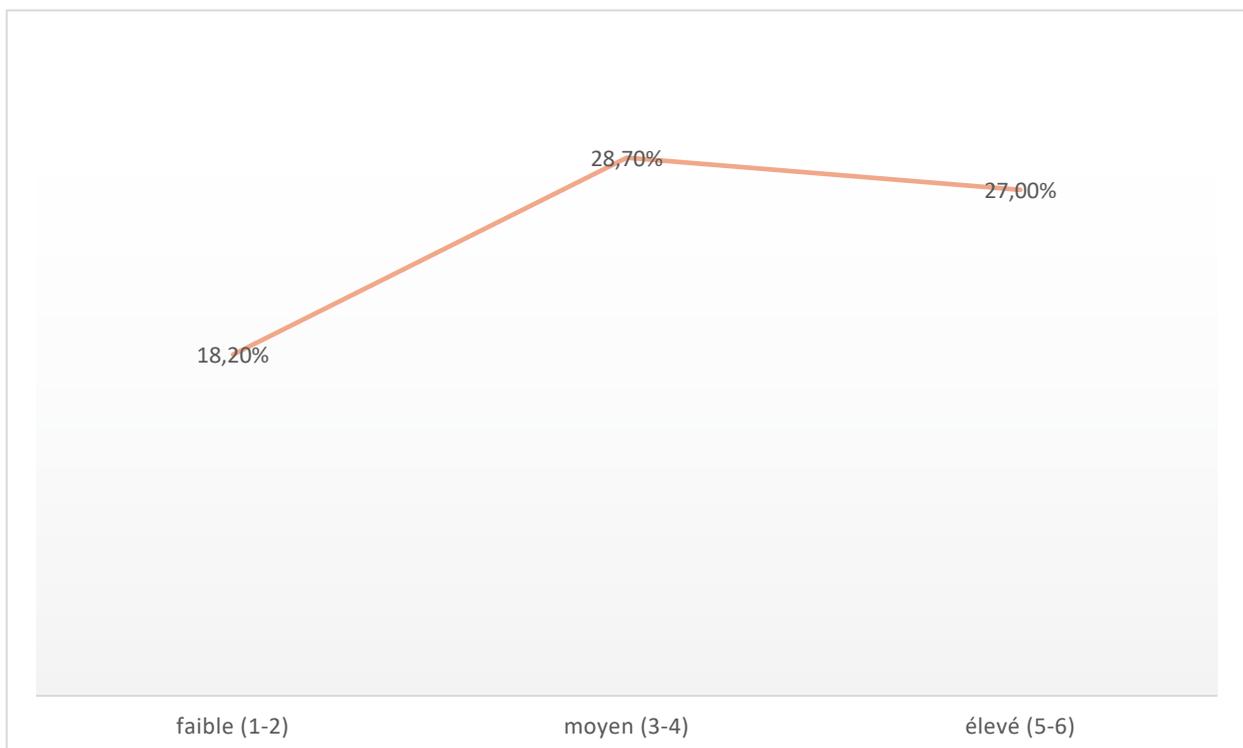
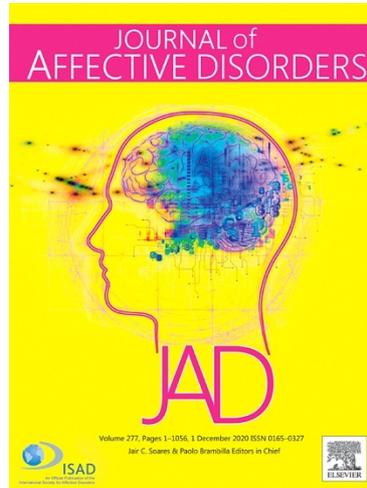


Figure 14 : Antécédents de tentatives de suicide (TS) en fonction du nombre de symptômes psychotiques (1-2 = niveau faible ; 3-4 = niveau moyen ; 5-6 = niveau haut) chez des patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé.



ARTICLE 4



Depression with and without a history of psychotic symptoms in the general population: sociodemographic and clinical characteristics

Victoire BENARD, Baptiste PIGNON, Pierre A. GEOFFROY, Imane BENRADIA,
Jean-Luc ROELANDT, Benjamin ROLLAND, Thomas FOVET, Fabien D'HONDT, Pierre THOMAS,
Guillaume VAIVA, Ali AMAD

Journal of Affective Disorders (2020) ; 273:247-51.

**Depression with and without a history of psychotic symptoms in the general population:
sociodemographic and clinical characteristics**

Victoire BENARD^{1*}, Baptiste PIGNON², Pierre A. GEOFFROY^{3,4}, Imane BENRADIA^{5,6}, Jean-Luc ROELANDT^{5,6}, Benjamin ROLLAND⁷, Thomas FOVET¹, Fabien D'HONDT^{1,8}, Pierre THOMAS¹, Guillaume VAIVA^{1,8}, Ali AMAD^{1,9*}

- 1) Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000 Lille, France
- 2) AP-HP, Hôpitaux universitaires Henri-Mondor, DMU IMPACT ; Inserm, U955, Team 15 ; UPEC, Université Paris-Est, Faculté de médecine, 94000, Créteil, France
- 3) Département de psychiatrie et d'addictologie, AP-HP, Hopital Bichat - Claude Bernard, F-75018 Paris, France
- 4) Université de Paris, NeuroDiderot, Inserm, F-75019 Paris, France
- 5) EPSM Lille Métropole, Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la recherche et la formation en santé mentale, 59260 Lille-Hellemmes, France
- 6) Equipe Eceve Inserm UMR 1123, Faculté de Médecine Paris-Diderot, 75010 Paris, France
- 7) Service Universitaire d'Addictologie, Pôle UP-MOPHA, CH Le Vinatier, Univ. Lyon, 69500, Bron, France
- 8) Centre national de ressources et de résilience (CN2R), F-59000 Lille, France
- 9) Department of Neuroimaging, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK.

****Corresponding Author***

Dr Ali Amad

Hôpital Fontan, CHU de Lille, F-59037, Lille cedex, France

Email: ali.amad@chru-lille.fr

Tel: + 33 3 20 44 42 15 **Fax:** +33 3 20 44 62 65

Running title: Epidemiology of depression with a history of psychotic symptoms

Abstract: 241 words

Main text: 1 938 words

Tables: 2

Supplementary tables: 2

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to find the sociodemographic and clinical characteristics of major depressive episode (MDE) with (MDE-HPS+) and without a history of psychotic symptoms (MDE-HPS) in the general population.

Methods: The Mental Health in the General Population survey interviewed 38,694 individuals in France by using the MINI. The prevalence and sociodemographic and clinical correlates of MDE-HPS+ were assessed.

Results: Of the sample, 11.2% were diagnosed with current MDE and among them, 39.3% presented a history of at least one psychotic symptom (hallucination or delusion). Patients with MDE-HPS+ were younger with more severe social impairment than those with MDE-HPS-. We also found a higher proportion of three generations of migrants in the MDE-HPS+ group. Comorbid psychiatric disorders such as a history of a manic episode, alcohol use disorder, social anxiety, generalized anxiety disorder, and a personal history of a suicide attempt were more frequent in patients with MDE-HPS+ than in those with MDE-HPS-. Finally, we found a specific gradient of severity for psychiatric comorbid disorders depending on the number of psychotic symptoms lifetime in MDE.

Limitations: The study also has an observational cross-sectional design that does not permit causal inferences, and it is difficult to eliminate recall bias and reporting errors.

Conclusion: In the general population, patients with MDE-HPS+, when compared to MDE-HPS-, presented with a more severe clinical profile, with increased rates of psychiatric comorbidities, particularly a history of bipolar disorder and a history of a suicide attempt.

Keywords: major depressive episode; psychotic symptoms; continuum; suicide; bipolar disorder

INTRODUCTION

Major depressive episode (MDE) is one of the most common mental disorders worldwide, with a lifetime prevalence between 8% and 12% (Kessler and Bromet, 2013). It represents the heaviest burden of disability among mental and behavioural disorders (Hasin et al., 2018). MDE is characterized by several disabling symptoms affecting feelings, energy, cognition and daily activities, such as anhedonia, sadness, fatigue, loss of appetite, insomnia or hypersomnia (Malhi and Mann, 2018). Patients with MDE vary considerably in their clinical presentation, and several subtypes have been proposed based on specific symptom combinations (e.g., melancholic or psychotic depression), characteristics of onset (seasonal affective disorder, postpartum, early versus late onset), disease course (single, recurrent, chronic), or severity (Rush, 2007).

Major depression with psychotic features (hereafter psychotic depression, PD) is a severe subtype that corresponds to MDE associated with psychotic symptoms, including hallucinations and/or delusions (usually nihilistic delusions, such as overly self-critical or guilty beliefs). PD is usually considered as a debilitating mental disorder that requires intensive treatment and close monitoring (Dold et al., 2019). Indeed, PD displays severe clinical features, such as an increased risk of mortality, a higher risk to attempt suicide (Rossetos Gournellis et al., 2018), or an increased care consumption (Nietola et al., 2018) in comparison with patients with non-psychotic MDE (No-PD).

Interestingly, in the general population, psychotic symptoms can be considered as a transdiagnostic phenomenon associated with greater severity and poorer functioning in multiple psychiatric disorders (van Os and Reininghaus, 2016b). Different theories of continuum exist : (i) the expression of psychosis is continuous across psychotic and non-psychotic disorders, (ii) isolated psychotic symptoms and schizotypal traits are attenuated versions of psychotic disorders, and (iii) the presence of isolated psychotic symptoms is predictive of further psychotic disorders (Kaymaz et al., 2012b). However, even if PD has been widely studied, data are very sparse about MDE with a history of psychotic symptoms (HPS).

In the present study, we aimed to explore the sociodemographic and clinical correlates of MDE patients with a history of psychotic symptoms (MDE-HPS+) compared to MDE patients without a history of psychotic symptoms (MDE-HPS-) in a large sample from the French general

population. We also investigated the association between a history of psychotic symptoms and several clinical correlates and psychiatric comorbidities, such as a history of a manic episode, alcohol use disorders, anxiety disorders and a history of a suicide attempt in patients with MDE.

METHODS

The Mental Health in the General Population (MHGP) survey

The MHGP survey was conducted in France between 1999 and 2003. Overall, 38,694 subjects were included across 47 sites using a quota sampling method based on age, gender, educational level, and occupational category (Lunsford and Lunsford, 1995). Subjects were included in the study if they met the following criteria: 1) provided informed consent to participate in the survey, 2) were a French speaker, 3) were at least 18 years of age and 4) were neither institutionalized nor homeless. All interviewers (nurses and psychologists) were trained to administer the *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) using video recordings of interviews and role-plays over a 3-day session provided by *World Health Organization Collaborating Centre* (WHO-CC) experts. The MHGP study protocol was submitted to and approved by the "*Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche*" (CCTIRS; #98.126).

Data collection

Sociodemographic characteristics (gender, income, education, marital status, and migrant status (first, second or third generation)) were collected. All participants were screened for psychiatric disorders using the MINI (ICD-10, French version, 5.0.0 (Sheehan et al., 1997)). The psychiatric disorders considered in the present study were current MDE (*F32*), alcohol use disorder (AUD) (i.e., dependence (*F10.1*) and abuse (*F10.2*)), a history of a manic episode (*F30*), panic disorder (*F41.0* and *F40.01*), social anxiety disorder (SAD, *F40.1*), generalized anxiety disorder (GAD, *F41.1*), and post-traumatic stress disorder (PTSD, *F43.1*). Previous suicide attempts were also assessed.

Psychotic symptoms were screened with the "psychotic disorders" section of the MINI. The first five items assess the lifetime occurrence of delusional symptoms, i.e., delusions of

persecution, thought broadcasting, delusions of control, delusions of reference, and other delusional ideas. The last two items assess the lifetime occurrence of visual and auditory hallucinations.

Additional details regarding the MHGP survey, including details about the screening of psychiatric disorders and psychotic symptoms, are available elsewhere (Amad et al., 2013; Pignon et al., 2018a).

Statistical analyses

Only subjects with MDE diagnosed with the MINI were considered. They were divided according to the lifetime history of at least one psychotic symptom (i.e., MDE-HPS+ or MDE-HPS-).

First, we aimed to assess the sociodemographic correlates of psychotic symptoms in subjects with MDD. We performed logistic regression analyses with all the sociodemographic variables: age, gender, income, education, marital status, and migrant status. Second, we aimed to assess the clinical correlates of psychotic symptoms. To this end, we performed logistic regression analyses with all the clinical variables: a history of a manic episode, AUD, panic disorder, SAD, GAD, PTSD, and a history of a suicide attempt. Sociodemographic variables were added as adjustment factors. Third, we performed polytomous to assess the clinical correlates of different levels of psychotic symptoms: no psychotic symptoms, low level (1 or 2 psychotic symptom(s) endorsed), medium level (3 or 4 psychotic symptoms), and high level (between 5 and 7 psychotic symptoms), with “no-psychotic symptoms” as reference category.

Because we aimed to exclusively assess psychotic symptoms in subjects with MDE, subjects with characterized psychotic disorders were excluded from the analyses.

All statistical analyses were performed using R software (<http://www.R-project.org/>).

RESULTS

Description of the sample

A total of 4,229 subjects (11.2% of the whole sample) were diagnosed with current MDE. Among them, 324 subjects with a co-occurring diagnosis of psychotic disorders were excluded, and 4015 subjects were thus finally included in the analyses. A total of 1,578 subjects (39.3%) displayed at least one lifetime psychotic symptom (MDE-HPS+ group), yielding a prevalence of 4% of subjects with MDE-HPS+ in the whole sample and including 1,081 (26.9%), 415 (10.3%) and 74 (1.8%) with low, medium and high levels of psychotic symptoms, respectively (missing data for 8 subjects). Interestingly, bipolar depression (i.e. MDE with a history of a manic episode) was diagnosed in 148 subjects (3.7%). Among these 148 subjects, 101 (68.2%) were diagnosed MDE-HPS+. This rate was higher than in subjects with unipolar depression (N = 1477, 38.1 %, OR = 3.48 95 % CI [2.46-4.98], $p < 0.001$).

The sociodemographic and clinical characteristics of the sample are available in **Supplementary Table 1**.

Sociodemographic characteristics

The results of the logistic regression analyses with the sociodemographic variables are presented in **Supplementary Table 2**. Subjects with MDE-HPS+ were younger (18-29 years OR= 2.42, 95% CI [1.85-3.17], $p < 0.001$; 30-44 years: OR=1.90 [1.49-2.42], $p < 0.001$; 45-59 years: OR=1.65 [1.30-2.10], $p < 0.001$) and less educated (OR=1.34 [1.07-1.69], $p = 0.011$) than subjects with MDE-HPS-. Subjects with MDE-HPS+ also presented more often the "never married" (1.35 [1.13-1.61], $p < 0.001$) and "separated" (OR=1.26 [1.01-1.57], $p = 0.038$) status. Finally, the rates of migrants from the three generations were higher among subjects with MDE-HPS+ (first-generation migrant (OR=1.47 [1.13-1.91], $p = 0.004$); second-generation migrant (OR=1.25 [1.02-1.51], $p = 0.027$); and third-generation migrant (OR=1.37 [1.10-1.69], $p = 0.004$)).

Clinical characteristics

The prevalence of all psychiatric disorders except PTSD was higher among MDE-HPS+ subjects than among MDE-HPS- subjects (see **Table 1**). MDE-HPS+ was significantly associated with a history of a manic episode (OR=1.82 [1.21-2.75], $p=0.004$), alcohol use disorder (OR=1.36 [1.02-1.80], $p=0.034$), panic disorder (OR=2.08 [1.68-2.57], $p<0.001$), social anxiety disorder (OR=1.65 [1.28-2.11], $p<0.001$), generalized anxiety disorder (OR=1.48 [1.23-1.77], $p<0.001$), and a personal history of a suicide attempt (OR=1.61 [1.33-1.95], $p<0.001$).

Severity of psychotic symptoms

Co-occurring psychiatric disorders were more frequent in the MDE group following a gradient according to the level of psychotic symptoms (see **Table 2**).

DISCUSSION

In this study, we investigated the sociodemographic and clinical characteristics of MDE with a history of psychotic symptoms in a sample of 38,694 subjects from the French general population. The prevalence of MDE in our sample (11.2%) is consistent with the prevalence recently highlighted by a systematic review of the literature about the prevalence of MDE in France from 2000 to 2018 (about 10%) (Fond et al., 2019). We found that subjects with MDE-HPS+ ($n=1,578$) were younger, less educated and more often single than subjects with MDE-HPS-. The proportion of migrants among MDE-HPS+ subjects was also higher when compared to that among MDE-HPS-. In comparison to individuals with MDE-HPS-, those with MDE-HPS+ displayed a higher rate of psychiatric comorbidities, in particular, a history of a manic episode, alcohol use disorder, panic disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder and a history of a suicide attempt. Interestingly, we also found a gradient of severity for these psychiatric comorbidities depending on the number of psychotic symptoms.

A significant association between a personal history of a manic episode and the presence of a history of psychotic symptoms was found, with a gradient of severity of 5.4% in the low level, 7.7% in the medium level and 14.9% in the high level. This result confirmed the association between MDE-HPS+ and BD, as we found that MDE-HPS+ was significantly

associated with a history of a manic episode. Interestingly, these results are consistent with several studies reporting that PD is associated with subsequent BD (Ostergaard et al., 2013a).

The gender ratio was similar between MDE-HPS+ and MDE-HPS-. MDE-HPS+ patients also had more severe social impairment (lower education level, living more often alone (i.e., more “never married” or more “separated”)) than MDE-HPS- subjects. These results are consistent with previous findings (Gaudiano et al., 2016).

The presence of lifetime psychotic symptoms was also associated with a personal history of a suicide attempt. This agrees with a recent systematic review suggesting that the presence of psychotic symptoms was associated with suicidal ideation, suicide attempts and completed suicides in the acute phase of MDE in comparison to patients without psychotic symptoms (Zalpuri and Rothschild, 2016). Moreover, our results confirm that several risk factors for suicidal acts, such as psychotic symptoms or BD, may differ according to the mood disorder considered (Baldessarini et al., 2019). Interestingly, several disorders, such as anxiety disorders and alcohol use disorders, were also more frequently associated with MDE-HPS+ than MDE-HPS-. Several studies showed that when compared with patients with undifferentiated MDE, MDE-HPS+ patients present higher rates of current nicotine dependence, drug abuse/dependence (Leventhal et al., 2008), alcohol use disorder and anxiety disorder (Nietola et al., 2018).

Finally, we highlighted a gradient of severity depending on the number of lifetime psychotic symptoms associated with the MDE. In particular, a history of a manic episode, a personal history of a suicide attempt, alcohol use disorder, and anxiety disorders were all strongly associated with the number of psychotic symptoms. This result is particularly interesting considering the continuum model of psychosis, which suggests that psychotic symptoms are associated with broad psychiatric disorders (McGrath et al., 2016; Pignon et al., 2018b). Thus, a history of psychotic symptoms appears to be associated with worse outcomes in both subjects with and without psychiatric disorders, following a gradient of severity increasing with the number of psychotic symptoms.

Some limitations of our study must be considered. Regarding the probabilistic sampling method using a quota within a region, we cannot assume that our sample was representative of the general population. This method develops a sample of subjects with the same characteristics as the general population on predefined characteristics, such as age, sex, educational level, occupational category, and professional status (according to census figures

from 1999 provided by the French National Institute for Statistics and Economic Studies) (Caria et al., 2010). Other limitations of this study, such as the French-speaking inclusion criterion and the absence of data concerning the subjects that refused to participate, have already been discussed elsewhere (Pignon et al., 2018a), as was the fact that homeless and/or hospitalized people, those under 18 years of age, and non-French-speaking people were excluded from the sample (Pignon et al., 2018a). It should also be noted that no participation rate was assessed in this study and that no specific reliability study of the MINI was undertaken. Moreover, the collected data were relatively old (between 1999-2003), but it is very unlikely that MDE-HPS+ patients are different at present. The study also has an observational cross-sectional design that does not permit causal inferences, and it is difficult to eliminate recall bias and reporting errors. Finally, other factors could be taken into account, such as treatment and personality disorders that may be associated with psychotic symptoms, but these data were not available in this study.

Future studies should include well characterised and larger samples of patients assessed by specific scale such as the Psychotic Depression Assessment Scale (PDAS) (S. D. Østergaard et al., 2014). These studies could compare specific clinical and biological features such as sociodemographic variables (e.g. age of onset), treatment response, biological abnormalities, sleep or circadian rhythms alteration between patients with MDE-HPS+ vs MDE-HPS- and in PD in comparison with patients with no PD. It would be essential to find if these characteristics allow to distinguish patients with bipolar and unipolar disorder.

In conclusion, in the general population, MDE-HPS+, when compared to MDE-HPS-, presented with a higher probability of more severe profile, with increased rates of psychiatric comorbidities, particularly a history of a manic episode and a history of a suicide attempt. Considering that, the history of psychotic symptoms should always be explored in patients with MDE, as well as the opportunity to prescribe a mood stabiliser, especially in treatment resistant depression. These results support the continuum model of psychosis. Psychotic symptoms could be present in the general population and in broad psychotic disorders with a gradient of severity depending on the number of psychotic features.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ACKNOWLEDGEMENTS

Conflict of interest: The authors have declared that there are no conflicts of interest in relation to the subject of this study.

Funding sources: No funding was secured for this study.

Ethical standards: The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008

REFERENCES

- Amad, A., Guardia, D., Salleron, J., Thomas, P., Roelandt, J.-L., Vaiva, G., 2013. Increased prevalence of psychotic disorders among third-generation migrants: results from the French Mental Health in General Population survey. *Schizophr. Res.* 147, 193–195. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.011>
- American Psychiatric Association (APA), 2013. American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5*. American Psychiatric Publishing: Arlington, VA.
- Baldessarini, R.J., Tondo, L., Pinna, M., Nuñez, N., Vázquez, G.H., 2019. Suicidal risk factors in major affective disorders. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 1–6. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.167>
- Bingham, K.S., Rothschild, A.J., Mulsant, B.H., Whyte, E.M., Meyers, B.S., Banerjee, S., Szanto, K., Flint, A.J., STOP-PD Study Group, 2017. The Association of Baseline Suicidality With Treatment Outcome in Psychotic Depression. *J. Clin. Psychiatry* 78, 1149–1154. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m10881>
- Brådvik, L., Berglund, M., 1993. Risk factors for suicide in melancholia. A case-record evaluation of 89 suicides and their controls. *Acta Psychiatr. Scand.* 87, 306–311. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03377.x>
- Caria, A., Roelandt, J.-L., Bellamy, V., Vandeborre, A., 2010. « Santé Mentale en Population Générale : Images et Réalités (Smpg) » : Présentation de La méthodologie d'enquête. *L'Encéphale, Santé Mentale en Population Générale* 36, 1–6. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(10\)70011-7](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(10)70011-7)
- Dold, M., Bartova, L., Kautzky, A., Porcelli, S., Montgomery, S., Zohar, J., Mendlewicz, J., Souery, D., Serretti, A., Kasper, S., 2019. Psychotic Features in Patients With Major Depressive Disorder: A Report From the European Group for the Study of Resistant Depression. *J. Clin. Psychiatry* 80. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m12090>
- Fond, G., Lancon, C., Auquier, P., Boyer, L., 2019. [Prevalence of major depression in France in the general population and in specific populations from 2000 to 2018: A systematic review of the literature]. *Presse Medicale Paris Fr.* 1983 48, 365–375. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.12.004>
- Fredriksen, K.J., Schoeyen, H.K., Johannessen, J.O., Walby, F.A., Davidson, L., Schaufel, M.A., 2017. Psychotic Depression and Suicidal Behavior. *Psychiatry* 80, 17–29. <https://doi.org/10.1080/00332747.2016.1208002>
- Gaudiano, B.A., Weinstock, L.M., Epstein-Lubow, G., Uebelacker, L.A., Miller, I.W., 2016. Clinical characteristics and medication use patterns among hospitalized patients admitted with psychotic vs nonpsychotic major depressive disorder. *Ann. Clin. Psychiatry Off. J. Am. Acad. Clin. Psychiatr.* 28, 56–63.
- Gournellis, R., Tournikioti, K., Touloumi, G., Thomadakis, C., Michalopoulou, P.G., Christodoulou, C., Papadopoulou, A., Douzenis, A., 2018. Psychotic (delusional) depression and suicidal attempts: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 137, 18–29. <https://doi.org/10.1111/acps.12826>
- Gournellis, Rossetos, Tournikioti, K., Touloumi, G., Thomadakis, C., Michalopoulou, P.G., Michopoulos, I., Christodoulou, C., Papadopoulou, A., Douzenis, A., 2018. Psychotic (delusional) depression and completed suicide: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Gen. Psychiatry* 17, 39. <https://doi.org/10.1186/s12991-018-0207-1>
- Hamilton, M., 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 6, 278–296.
- Hasin, D.S., Sarvet, A.L., Meyers, J.L., Saha, T.D., Ruan, W.J., Stohl, M., Grant, B.F., 2018.

- Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 75, 336–346. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>
- Holma, K.M., Haukka, J., Suominen, K., Valtonen, H.M., Mantere, O., Melartin, T.K., Sokero, T.P., Oquendo, M.A., Isometsä, E.T., 2014. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disord.* 16, 652–661. <https://doi.org/10.1111/bdi.12195>
- Isometsä, E.T., Henriksson, M.M., Aro, H.M., Heikkinen, M.E., Kuoppasalmi, K.I., Lönnqvist, J.K., 1994. Suicide in major depression. *Am. J. Psychiatry* 151, 530–536. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.4.530>
- Jääskeläinen, E., Juola, T., Korpela, H., Lehtiniemi, H., Nietola, M., Korkeila, J., Miettunen, J., 2018. Epidemiology of psychotic depression – systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 48, 905–918. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002501>
- Kaymaz, N., Drukker, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., Werbeloff, N., Weiser, M., Lataster, T., van Os, J., 2012a. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol. Med.* 42, 2239–2253. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002911>
- Kaymaz, N., Drukker, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., Werbeloff, N., Weiser, M., Lataster, T., van Os, J., 2012b. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol. Med.* 42, 2239–2253. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002911>
- Kelleher, I., Corcoran, P., Keeley, H., Wigman, J.T.W., Devlin, N., Ramsay, H., Wasserman, C., Carli, V., Sarchiapone, M., Hoven, C., Wasserman, D., Cannon, M., 2013. Psychotic symptoms and population risk for suicide attempt: a prospective cohort study. *JAMA Psychiatry* 70, 940–948. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.140>
- Kelleher, I., Ramsay, H., DeVlyder, J., 2017. Psychotic experiences and suicide attempt risk in common mental disorders and borderline personality disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 135, 212–218. <https://doi.org/10.1111/acps.12693>
- Keller, J., Gomez, R.G., Kenna, H.A., Poesner, J., DeBattista, C., Flores, B., Schatzberg, A.F., 2006. Detecting psychotic major depression using psychiatric rating scales. *J. Psychiatr. Res.* 40, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.07.003>
- Kessler, R.C., Bromet, E.J., 2013. The epidemiology of depression across cultures. *Annu. Rev. Public Health* 34, 119–138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Köse Çınar, R., Østergaard, S.D., 2018. Validation of the semi-structured Psychotic Depression Assessment Scale (PDAS) interview. *Acta Neuropsychiatr.* 30, 175–180. <https://doi.org/10.1017/neu.2017.15>
- Leadholm, A.K.K., Rothschild, A.J., Nielsen, J., Bech, P., Ostergaard, S.D., 2014. Risk factors for suicide among 34,671 patients with psychotic and non-psychotic severe depression. *J. Affect. Disord.* 156, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.003>
- Leventhal, A.M., Francione Witt, C., Zimmerman, M., 2008. Associations between depression subtypes and substance use disorders. *Psychiatry Res.* 161, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.10.014>
- Lunsford, T., Lunsford, B., 1995. The Research Sample, Part I: Sampling. : JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics [WWW Document]. LWW. URL http://journals.lww.com/jpojjournal/Fulltext/1995/00730/The_Research_Sample_Part_I_Sampling_.8.aspx (accessed 4.9.17).
- Malhi, G.S., Mann, J.J., 2018. Depression. *Lancet Lond. Engl.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- McGrath, J.J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., Benjet, C., Bromet, E.J., Browne, M.O., Caldas de Almeida, J.M., Chiu, W.T., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J.M., Ten Have, M., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Lim,

- C.C.W., Navarro-Mateu, F., Sampson, N., Posada-Villa, J., Kendler, K.S., Kessler, R.C., 2016. The Bidirectional Associations Between Psychotic Experiences and DSM-IV Mental Disorders. *Am. J. Psychiatry* 173, 997–1006. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15101293>
- Meyers, B.S., Alexopoulos, G.S., Kakuma, T., Tirumalasetti, F., Gabriele, M., Alpert, S., Bowden, C., Meltzer, H.Y., 1999. Decreased dopamine beta-hydroxylase activity in unipolar geriatric delusional depression. *Biol. Psychiatry* 45, 448–452.
- Meyers, B.S., Flint, A.J., Rothschild, A.J., Mulsant, B.H., Whyte, E.M., Peasley-Miklus, C., Papademetriou, E., Leon, A.C., Heo, M., STOP-PD Group, 2009. A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline vs olanzapine plus placebo for psychotic depression: the study of pharmacotherapy of psychotic depression (STOP-PD). *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 838–847. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.79>
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 134, 382–389.
- Nelson, J.C., Davis, J.M., 1997. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 154, 1497–1503. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.11.1497>
- Nietola, M., Heiskala, A., Nordström, T., Miettunen, J., Korkeila, J., Jääskeläinen, E., 2018. Clinical characteristics and outcomes of psychotic depression in the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 53, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.05.003>
- Ohayon, M.M., Schatzberg, A.F., 2002. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *Am. J. Psychiatry* 159, 1855–1861. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1855>
- Ostergaard, S.D., Bertelsen, A., Nielsen, J., Mors, O., Petrides, G., 2013a. The association between psychotic mania, psychotic depression and mixed affective episodes among 14,529 patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 147, 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.10.005>
- Østergaard, S. D., Meyers, B.S., Flint, A.J., Mulsant, B.H., Whyte, E.M., Ulbricht, C.M., Bech, P., Rothschild, A.J., STOP-PD Study Group, 2014. Measuring psychotic depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 211–220. <https://doi.org/10.1111/acps.12165>
- Østergaard, S.D., Rothschild, A.J., Flint, A.J., Mulsant, B.H., Whyte, E.M., Leadholm, A.K., Bech, P., Meyers, B.S., 2015. Rating scales measuring the severity of psychotic depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 132, 335–344. <https://doi.org/10.1111/acps.12449>
- Østergaard, Søren Dinesen, Straszek, S., Petrides, G., Skadhede, S., Jensen, S.O.W., Munk-Jørgensen, P., Nielsen, J., 2014. Risk factors for conversion from unipolar psychotic depression to bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 16, 180–189. <https://doi.org/10.1111/bdi.12152>
- Ostergaard, S.D., Waltoft, B.L., Mortensen, P.B., Mors, O., 2013b. Environmental and familial risk factors for psychotic and non-psychotic severe depression. *J. Affect. Disord.* 147, 232–240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.009>
- Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* 10, 799–812. <https://doi.org/10.2466/pr0.1962.10.3.799>
- Pignon, B., Amad, A., Pelissolo, A., Fovet, T., Thomas, P., Vaiva, G., Roelandt, J.-L., Benradia, I., Rolland, B., Geoffroy, P.A., 2018a. Increased prevalence of anxiety disorders in third-generation migrants in comparison to natives and to first-generation migrants. *J. Psychiatr. Res.* 102, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.03.007>
- Pignon, B., Schürhoff, F., Szöke, A., Geoffroy, P.A., Jardri, R., Roelandt, J.-L., Rolland, B., Thomas, P., Vaiva, G., Amad, A., 2018b. Sociodemographic and clinical correlates of psychotic symptoms in the general population: Findings from the MHGP survey. *Schizophr. Res.* 193, 336–342. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.053>
- Pompili, M., Gonda, X., Serafini, G., Innamorati, M., Sher, L., Amore, M., Rihmer, Z., Girardi, P., 2013. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature.

- Bipolar Disord. 15, 457–490. <https://doi.org/10.1111/bdi.12087>
- Rush, A.J., 2007. The varied clinical presentations of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 68 Suppl 8, 4–10.
- Sheehan, D., Lecrubier, Y., Harnett Sheehan, K., Janavs, J., Weiller, E., Keskiner, A., Schinka, J., Knapp, E., Sheehan, M., Dunbar, G., 1997. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur. Psychiatry* 12, 232–241. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)83297-X](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)83297-X)
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. 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* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Stefenson, A., Titelman, D., 2016. Psychosis and Suicide. *Crisis* 37, 224–231. <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000372>
- van Os, J., Reininghaus, U., 2016a. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA* 15, 118–124. <https://doi.org/10.1002/wps.20310>
- van Os, J., Reininghaus, U., 2016b. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry* 15, 118–124. <https://doi.org/10.1002/wps.20310>
- Vythilingam, M., Chen, J., Bremner, J.D., Mazure, C.M., Maciejewski, P.K., Nelson, J.C., 2003. Psychotic depression and mortality. *Am. J. Psychiatry* 160, 574–576. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.574>
- Zalpuri, I., Rothschild, A.J., 2016. Does psychosis increase the risk of suicide in patients with major depression? A systematic review. *J. Affect. Disord.* 198, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.035>

TABLES

Table 1. Clinical correlates of lifetime psychotic symptoms among subjects with major depressive disorder (MDD)¹

	MDD with a history of psychotic symptoms (N = 1,578)	
	OR [95 % CI]	<i>p</i> ²
History of manic episode	1.82 [1.21-2.75]	0.004
Alcohol use disorder	1.36 [1.02-1.80]	0.034
Panic disorder	2.08 [1.68-2.57]	< 0.001
Social anxiety disorder	1.65 [1.28-2.11]	< 0.001
Generalized anxiety disorder	1.48 [1.23-1.77]	< 0.001
Post-traumatic stress disorder	1.14 [0.66-1.96]	0.640
Personal history of suicide attempts	1.61 [1.33-1.95]	< 0.001

¹After the exclusion of characterized psychotic disorders validated by a clinician;

²Logistic binomial regression adjusted for age, gender, educational level, income level, marital status and migrant status (except for the index variable);

³Monthly income levels: low: <1,650 €/household; medium: 1,650-3,200 €/household; high: >3,200 €/household

Supplementary Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of subjects with major depressive disorder (MDD).

	MDD without a history of psychotic symptoms (N = 2,437) (N(%))	MDD with a history of psychotic symptoms (N = 1,578) (N(%))	<i>p</i>
Age band			
18-29 years	588 (24.1)	560 (35.5)	< 0.001
30-44 years	679 (27.9)	477 (30.2)	
45-59 years	504 (20.7)	297 (18.8)	
60+ years	666 (27.3)	244 (15.5)	
Gender			
Male	824 (33.8)	636 (40.3)	< 0.001
Female	1613 (66.2)	942 (59.7)	
Education level			
No education–elementary level	716 (29.4)	386 (24.5)	0.002
College level	1,243 (51.0)	879 (55.7)	
University level	478 (19.6)	313 (19.8)	
Income level²			
Low	1,195 (49.0)	832 (52.7)	0.032
Medium	839 (34.4)	490 (31.1)	
High	333 (13.7)	197 (12.5)	
Marital status			
Married	1,118 (45.9)	599 (38.0)	< 0.001
Never married	660 (27.1)	638 (40.4)	
Separated	295 (12.1)	203 (12.9)	
Widowed	340 (14.0)	133 (8.4)	
Migrant status			
Native ³	1,758 (72.1)	995 (63.1)	< 0.001
1GM ⁴	146 (6.0)	128 (8.1)	
2GM ⁵	302 (12.4)	253 (16.0)	
3GM ⁶	232 (9.5)	202 (12.8)	
Psychiatric disorders			
History of manic episode	47 (1.9)	101 (6.4)	< 0.001
Alcohol use disorders	142 (5.8)	197 (12.5)	< 0.001
Panic disorder	327 (13.4)	412 (26.1)	< 0.001
Social anxiety disorder	208 (8.5)	242 (15.3)	< 0.001
Generalized anxiety disorder	704 (28.9)	483 (30.6)	0.243
Post-traumatic stress disorder	32 (1.3)	44 (2.8)	< 0.001
History of suicide attempts	316 (13.0)	337 (21.4)	< 0.001

¹Comparisons used the t-test and chi-squared test;

²Monthly income levels: low<1,650 €/household; medium: 1,650-3,200 €/household; high: >3,200 €/household;

³Subject who was born and whose parents and grandparents were born in metropolitan France;

⁴1GM: First-generation migrant;

⁵2GM: Second-generation migrant;

⁶3GM: Third-generation migrant.

Table 2. Sociodemographic and clinical characteristics and correlates of the subjects with major depressive disorder and a history of psychotic symptoms according to the number of psychotic symptoms, in comparison to subjects with major depressive disorder and without a history of psychotic symptoms

	Low level of psychotic symptoms (1-2 psychotic symptom(s)) (N = 1081)			Medium level of psychotic symptoms (3-4 psychotic symptoms) (N = 415)			High level of psychotic symptoms (5-6-7 psychotic symptoms) (N =74)		
	N (%)	OR [95 % IC]	p	N (%)	OR [95 % IC]	p	N (%)	OR [95 % IC]	p
Age-band									
		1.95 [1.37-2.77]		168 (40.5)	2.28 [1.32-3.94]	0.003	26 (35.1)		
18-29 years	364 (33.7)		< 0.001			0.069		2.21 [0.64-7.66]	0.210
30-44 years	323 (29.9)	1.49 [1.08-2.04]	0.014	121 (29.2)	1.61 [0.96-2.67]	0.032	28 (37.8)	2.12 [0.66-6.8]	0.208
45-59 years	201 (18.6)		0.025					2.32 [0.73-7.37]	0.154
60+ years (reference)	193 (17.9)	1.43 [1.04-1.96]	-	82 (19.8) 44 (10.6)	1.74 [1.05-2.88]	-	13 (17.6) 7 (9.5)	-	-
Gender									
Male (reference)	422 (39.9)	-	-	177 (42.7)	-	-	33 (44.6)	-	-
Female	659 (61)	0.84 [0.7-1.02]	0.074	238 (57.3)	0.91 [0.69-1.2]	0.506	41(55.4)	1.06 [0.58-1.93]	0.842
Education level									
No education- elementary level	282 (26.1)	1.24 [0.92-1.68]	0.153	85 (20.5) 244 (58.8)	0.95 [0.61-1.48]	0.822	18 (24.3) 39 (52.7)	1.3 [0.52-3.25]	0.579
College level	591(54.7)	1.2 [0.95-1.52]	0.126		1.14[0.82-1.59]	0.432		1.12 [0.54-2.3]	0.764
University level (reference)	208(19.2)	-	-	86 (20.7)	-	-	17 (23)	-	-
Income level¹									
Low	569 (52.6)	0.99 [0.75-1.31]	0.937	218 (52.5)	1.15 [0.76-1.75]	0.504	42 (56.8)	0.75 [0.34-1.67]	0.483
Medium	339 (31.4)	0.9 [0.68-1.18]	0.442	125 (30.1)	0.99 [0.65-1.5]	0.959	21 (28.4)	0.61[0.27-1.39]	0.236
High (reference)	136 (12.6)	-	-	51 (12.3)	-	-	10 (13.5)	-	-
Marital status									
Married (reference)	421 (38.9)	1.32 [1.04-1.67]	-	149 (35.9)	1.45 [1.03-2.03]	-	24 (32.4)	-	-
Never married	412 (38.1)		0.025	187 (45.1)		0.032	36 (48.6)	1.59 [0.79-3.23]	0.196
Separated	137 (12.7)	1.18 [0.88-1.58]	0.259		1.26 [0.83-1.9]	0.277	10 (13.5)	1.11 [0.46-2.72]	0.816
Widowed	107(9.9)	1.32 [0.94-1.86]	0.114	56 (13.5) 22(5.3)	0.93 [0.51-1.7]	0.809	4 (5.4)	0.54 [0.11-2.76]	0.463
Migrant status									
Native ²	708 (65.5)	1.3 [0.91-1.86]	-	243 (58.6)	2.12 [1.34-3.37]	-	40 (54.1)	-	-
1GM ³	77 (7.1)		0.153	41 (9.9)		0.001	7 (9.5)	2.34 [0.91-5.98]	0.077
2GM ⁴	155 (14.3)	1.08 [0.83-1.39]	0.579	76 (18.3)	1.5 [1.06-2.13]	0.022	21 (28.4)	3 [1.59-5.7]	0.001
3GM ⁵	141 (13)	1.72 [1.31-2.25]	< 0.001	55(13.3)	1.55 [1.04-2.3]	0.030	6 (8.1)	0.97 [0.33-2.85]	0.954
Psychiatric disorders									
History of manic episode	58 (5.4) 104 (9.6)	1.73 [1.1-2.73]	0.017 0.591	32 (7.7) 71 (17.1)	1.75 [1.01-3.06]	0.048 0.005	11 (14.9)	3.15 [1.36-7.33] 2.9 [1.42-5.95]	0.008 0.004
Alcohol use disorders	258 (24)		< 0.001			< 0.001		6.46 [2.97-14.05]	< 0.001

Panic disorder	156 (14.4)	1.09 [0.79-	0.001	121	1.77 [1.19-	0.001	20	1.7 [0.77-3.77]	0.188
Social anxiety disorder	323 (29.9)	1.51]	< 0.001	(29.2)	2.62]	0.033	(27)	4.24 [1.97-9.11]	< 0.001
Generalized anxiety disorder	20 (1.9)	1.97 [1.55-	0.696	72 (17.3)	2,00 [1.43-	0.200	30	2.18 [0.68-7.03]	0.191
	197 (18.2)	2.49]	0.004	133 (32)	2.78]	< 0.001	(40.5)	1.49 [0.81-2.73]	0.202
Post-traumatic stress disorder		1.6 [1.21-2.1]		19 (4.6)	1.84 [1.27-		14		
History of suicide attempts		1.44 [1.18-		119	2.66]		(18.9)		
		1.76]		(28.7)	1.39 [1.03-		26		
		0.88 [0.46-			1.89]		(35.1)		
		1.69]			1.59 [0.78-		4 (5.4)		
		1.38 [1.11-			3.22]		20		
		1.71]			2.38 [1.79-		(27)		
					3.15]				

¹Monthly income levels: low<1,650 €/household; medium: 1,650-3,200 €/household; high: >3,200 €/household;

²Subject who was born and whose parents and grandparents were born in metropolitan France;

³1GM: First-generation migrant;

⁴2GM: Second-generation migrant;

⁵3GM: Third-generation migrant.

4.3.3 Projet expérimental d'évaluation multi-échelles des patients souffrant d'EDC avec caractéristiques psychotiques

Une des principales limites de notre étude en population générale décrite ci-dessus est que le diagnostic de dépression n'est pas réalisable avec les outils d'évaluation actuelle. En effet, avec le MINI nous explorons séparément les symptômes psychotiques des symptômes dépressifs. Ainsi, nous avons projet de réaliser une cohorte de patients et d'utiliser la version française de la PDAS que nous avons réalisée.

Dans un premier temps, cela nous permettrait de valider cette PDAS en français selon la méthode requise pour en tester la faisabilité et la fiabilité.

Dans un second temps, nous pourrions poser un diagnostic certains de dépression psychotique afin de recueillir les caractéristiques indispensables pour reconnaître et caractériser ce trouble.

5 . CONCLUSION & PERSPECTIVES

*« Il y a toujours quelque chose d'absent qui me tourmente. »
Camille Claudel*

*« Un voyage de mille lieues commence toujours par un premier pas. »
Lao Tseu*

Les objectifs de ce travail de thèse étaient d'une part de montrer qu'une meilleure compréhension des facteurs de risque associés au suicide, et d'autre part que d'essayer de cibler des populations à risque, permettraient d'améliorer les connaissances sur le suicide afin de mieux prévenir le suicide et les récurrences de TS.

Le suicide et les comportements suicidaires, notamment les TS, sont fréquents et graves, tant en France que dans le monde entier. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique dont la prévention à l'heure actuelle a ses limites. Il apparaît crucial d'identifier des facteurs de vulnérabilité suicidaire tant en population générale qu'en populations cliniques. En effet, l'un des principaux facteurs de risque associés au suicide et à la récurrence suicidaire est l'antécédent personnel de TS (Bostwick et al., 2016). C'est pourquoi cibler des personnes avec un antécédent de TS semble à privilégier dans cette démarche de prévention. Ainsi dans chaque population de nos études, nous nous sommes particulièrement intéressés aux patients ayant fait une TS, qu'ils aient ou non un trouble psychiatrique sous-jacent. En prenant ce fil conducteur de l'antécédent de TS, qui reste donc un marqueur trait du patient, nous pouvons suggérer que le suicide est bien transnosographique et ne dépend pas toujours de l'état thymique de la personne (Leboyer et al., 2005). En effet, il est d'usage de penser que seules les personnes dépressives sont suicidaires. Or, il apparaît que la présence d'idées suicidaires ou d'antécédent de TS, sont des marqueurs spécifiques et indépendants de la dépression, et qui majorent le risque de suicide. Bien que les taux de suicide soient plus importants dans les populations de patients avec un trouble psychiatrique, et notamment avec un trouble de l'humeur uni ou bipolaire, ou lorsqu'il existe une symptomatologie psychotique, ils restent également élevés chez des personnes en crises psychosociales ou psychotraumatiques.

Ainsi, les différents travaux de cette thèse se sont articulés de manière à comprendre du sujet sain au sujet ayant un trouble psychiatrique, les différents aspects du suicide en utilisant différentes méthodes à différentes échelles.

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à des personnes ayant fait une TS et consultant dans des services d'urgences de différents Centres Hospitaliers en France. Il est intéressant de voir qu'en fonction du statut du suicidant, à savoir primo-suicidant ou récidivistes, les facteurs associés, la réponse thérapeutique et les comorbidités, sont différentes. Ainsi, selon le profil suicidaire du patient, un algorithme de suivi a été élaboré afin d'améliorer la prise en charge de chaque patient de façon individuelle (Vaiva et al., 2011).

Nous avons mis en évidence que l'hospitalisation en psychiatrie était le seul facteur spécifique associé à la récurrence de TS quel que soit le type de suivi du patient. Cette donnée est très intéressante pour plusieurs raisons. En effet, elle questionne sur l'orientation des patients depuis les services des urgences, de l'évaluation donc réalisée lors de ces consultations, ainsi que de la place de la pathologie mentale. En effet, pourquoi l'hospitalisation en psychiatrie après une TS majeure t'elle la récurrence de TS à court ou moyen terme ? De façon intéressante, les résultats d'autres travaux suggèrent que ce serait même le statut de patient hospitalisé lui-même qui augmenterait le risque de suicide sur la vie entière en comparaison à des patients qui n'avaient jamais été hospitalisés (Large et al., 2017). Cependant, bien que le nombre de passages aux urgences pour des TS est important, il existe des difficultés à évaluer de façon pertinente la symptomatologie dépressive et les idées suicidaires, ce qui peut conduire à de mauvaises orientations de patients tant en hospitalisation en psychiatrie qu'en prise en charge ambulatoire (Chang et al., 2011). Il faut également souligner les résultats non négligeables de différents travaux qui mettent en évidence une augmentation des taux de suicide entre les 4^e et 12^e semaines suivant la sortie de l'hospitalisation en psychiatrie, particulièrement chez les hommes avec antécédent de TS (Chung et al., 2017; Isometsä et al., 2014), et que 32% de ces suicides en ambulatoire surviennent dans un contexte d'EDC (Bertolote et al., 2004). Dans l'objectif global d'améliorer la qualité des soins aux patients, la reconnaissance de facteurs spécifiques à la réhospitalisation, ou à la réadmission, en psychiatrie a fait l'objet d'une récente revue de la littérature (Sfetcu et al., 2017) car environ 13% des patients sont à nouveau hospitalisés rapidement après la sortie avec une importante part liée aux troubles de l'humeur (Vigod et al., 2013). Ainsi, il apparaît primordial de dégager des facteurs pouvant être associés à la récurrence suicidaire chez ces patients sévères et fragiles, afin i) d'éviter une récurrence de TS, ii) de s'abstenir d'une hospitalisation qui apparaît être un facteur associé à la récurrence de TS et iii) d'identifier des caractéristiques spécifiques aux patients souffrant d'EDC et ayant fait une TS afin d'en améliorer la prise en charge ambulatoire et de réduire les réadmissions en hospitalisation en psychiatrie.

Il serait donc intéressant de mener d'autres travaux, qu'il s'agisse de revues de la littérature, d'études épidémiologiques ou expérimentales afin d'identifier des facteurs socio-démographiques, cliniques, traumatiques, associés à la fois à l'hospitalisation en psychiatrie et à la récurrence de TS. Il pourrait également être intéressant de noter le mode de l'hospitalisation en psychiatrie à savoir en soins libres ou en soins sans consentement, ce qui pourrait également avoir un impact dans le vécu de celle-ci par le patient.

Avec ce premier résultat, nous avons donc estimé que les patients ayant fait une TS et nécessitant une hospitalisation en psychiatrie présentaient un tableau clinique plus sévère avec la présence d'un trouble psychiatrique nécessitant une prise en charge différente de la population générale, et surtout que certains facteurs devaient être associés à la vulnérabilité suicidaire dans ces populations cliniques de patients.

Certes de nombreux facteurs épidémiologiques, cliniques, génétiques, environnementaux tant prédisposants, précipitants que protecteurs ont déjà été associés au suicide (Mann, 2002) mais il semble que la reconnaissance de ceux-ci ne permettent pas une prévention optimale du suicide.

Nous avons donc ensuite recherché d'autres facteurs associés au comportement suicidaires, et nous nous sommes particulièrement intéressés aux rythmes circadiens, au sommeil et aux saisons dans la vulnérabilité suicidaire. De façon très intéressante, nous avons retrouvé certaines spécificités regroupées dans le tableau 3.

Pics de suicides en fonction de	PRINTEMPS	ÉTÉ	AUTOMNE	HIVER
PRÉVALENCE ANNUELLE	Pic principal		Pic secondaire	
SYMPTOMATOLOGIE			Corrélié aux symptômes dépressifs	
MODE OPÉRATOIRE				
- Hommes	Pendaison	Pendaison, défenestration		
- Femmes	Pendaison	Pendaison, intoxication médicamenteuse volontaire		
SEXE	Hommes Femmes	Femmes		
TRANCHES D'ÂGES	Influence du			
- Hommes > 65 ans	→ Jour dans le mois			
- Ages moyens	→ Jour dans la semaine			
- Adolescents < 20 ans	→ Mois dans l'année			

Tableau 3 : Résumé de l'effet des saisons sur le suicide

Il existe également une répartition circadienne des suicides et des TS, avec une sévérité des TS plus importante le matin et une fréquence plus importante le soir. Concernant les suicides aboutis, il existe une variabilité selon l'âge avec des taux plus importants le matin chez les sujets âgés de plus de 65 ans, le midi dans la tranche d'âge moyenne de 25 à 44 ans, et en fin d'après-midi chez les 14-24 ans.

En identifiant ces variations circadiennes et infradiennes, nous nous sommes donc intéressés aux patients souffrant de TB. Il s'agit d'une population de patients à haut risque de suicide et il existe des anomalies des rythmes circadiens associées aux rechutes thymiques bien reconnues dans cette pathologie psychiatrique (Etain et al., 2011; McClung, 2007). Ces anomalies sont présentes au cours des phases aiguës dépressives ou maniaques, et certaines persistent lors des phases de rémission (Geoffroy et al., 2015).

De façon tout à fait innovante, nous avons fait l'hypothèse que les patients souffrant d'un TB et ayant un antécédent de TS, avaient des anomalies « traits », c'est-à-dire stables dans le temps, spécifiques des rythmes circadiens et du sommeil, associés à la vulnérabilité suicidaire dans le TB.

Nos résultats se sont révélés concluants avec la mise en évidence de façon objective par l'actigraphie, d'un début d'activité diurne plus précoce chez ces patients. L'idée d'utiliser l'actigraphie était d'enregistrer les mouvements jour et nuit dans des conditions écologiques des patients. Il s'agit d'une technique simple, facile, ergonomique qui pourrait être utilisée de façon plus générale en pratique médicale courante. Une des perspectives est de pouvoir développer l'utilisation de l'actigraphie, notamment dans les troubles de l'humeur uni et bipolaire, car ces pathologies sont définies selon le DSM-5 par des variations pathologiques de l'humeur et d'énergie (Association, 2013).

Il est reconnu que les patients souffrant de TB passent le plus de temps en phase dépressive que maniaque. Or cette symptomatologie est particulièrement associée au risque suicidaire et est également retrouvée dans l'EDC. De façon intéressante, un sous-type d'EDC est particulièrement associé au TB, les EDC avec caractéristiques psychotiques, avec donc un très haut risque de suicide.

La dépression psychotique a longtemps été peu évaluée contrairement au TB et à la schizophrénie, pourtant ayant la même prévalence. Ce retard d'évaluation et d'études autour de la dépression psychotique est en partie lié au manque d'échelles permettant le diagnostic de dépression psychotique.

Dans la troisième partie de cette thèse, nous avons voulu regarder la vulnérabilité au suicide ainsi que les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, et les comorbidités associées à ce trouble. Cependant, nous avons été heurtés à une difficulté, c'est à dire le diagnostic de dépression psychotique. Comme dit ci-dessus, nous avons donc privilégié l'antécédent de TS chez des patients souffrant d'EDC car ils nous apparaissent à haut risque de suicide. Nos résultats montrent donc que l'existence d'au moins un symptôme psychotique (idée délirante ou hallucination) est associée à l'antécédent de TS chez des patients souffrant d'EDC. Ce résultat est fortement intéressant et invite à modifier l'évaluation clinique des patients souffrant d'EDC en recherchant la présence de symptômes psychotiques. De plus, la thérapeutique antidépressive chez ces patients apparaît souvent résistante alors qu'elle n'est juste simplement pas adaptée et optimale. La bonne évaluation clinique et l'ajustement

thérapeutique en découlant permettrait probablement une réduction du risque suicidaire dans cette population.

Les perspectives en lien avec ces travaux sont multiples, tant thérapeutiques que diagnostiques.

Nous avons vu que 60 à 98% des personnes suicidées souffraient de troubles psychiatriques, dans 30% des cas d'un EDC, ce qui représente un risque de suicide d'au moins 10 fois supérieur qu'en population générale (Bertolote et al., 2004). C'est pourquoi dans une deuxième épidémiologie sur la même base de données de l'étude ALGOS, nous nous sommes intéressés particulièrement aux patients suicidants souffrant d'EDC, et nous avons regardé si la présence d'IDS était associée à la récurrence de TS à court et à moyen termes. Les résultats ne sont pas concluants pour le moment, mais nous poursuivons les travaux dans cette idée, et nous allons probablement étendre le sujet à d'autres bases de données.

Nous avons également déjà traduit en français une échelle spécifique de diagnostic de la dépression psychotique car ce trouble apparaît être une entité distincte dans les troubles de l'humeur. L'objectif étant de valider cette échelle afin de l'utiliser en pratique médicale courante. Pour cela, nous avons le projet de mener une cohorte de patient présentant une symptomatologie dépressive, puis de recueillir des données cliniques, sur les comportements suicidaires, les TB, les rythmes circadiens avec notamment l'utilisation de l'actigraphie qui nous permettra d'avoir des fiables et objectives. Ainsi, nous pourrions mieux cerner les altérations des rythmes, ré-orienter nos thérapeutiques et améliorer la qualité de vie des patients.

Avec ce travail de thèse, nous nous sommes rendu compte des différentes facettes prises par le comportement suicidaire. Qu'il s'agisse du profil du patient que des facteurs associés. Il reste donc crucial de poursuivre les travaux dans ce domaine car les taux de suicides à ce jour ne sont toujours pas nuls.

RÉFÉRENCES

- American Psychiatric Association (APA), 2013. American Psychiatric Association (APA) (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5 . American Psychiatric Publishing: Arlington, VA.
- Archive Larousse : medical [Internet]. - Recherche Google [WWW Document], n.d. URL <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Archive+Larousse%E2%80%AF%3A+medical+%5BInternet%5D>. (accessed 1.16.20).
- Association, A.P., 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.
- Bachmann, S., 2018. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15, 1425. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071425>
- Bernert, R.A., Kim, J.S., Iwata, N.G., Perlis, M.L., 2015. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Curr. Psychiatry Rep.* 17, 554. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0554-4>
- Bertolote, J.M., Fleischmann, A., 2002. A global perspective in the epidemiology of suicide. *Suicidologi* 7. <https://doi.org/10.5617/suicidologi.2330>
- Bertolote, J.M., Fleischmann, A., De Leo, D., Wasserman, D., 2004. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. *Crisis* 25, 147–155. <https://doi.org/10.1027/0227-5910.25.4.147>
- Bingham, K.S., Rothschild, A.J., Mulsant, B.H., Whyte, E.M., Meyers, B.S., Banerjee, S., Szanto, K., Flint, A.J., STOP-PD Study Group, 2017. The Association of Baseline Suicidality With Treatment Outcome in Psychotic Depression. *J. Clin. Psychiatry* 78, 1149–1154. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m10881>
- Bostwick, J.M., Pabbati, C., Geske, J.R., McKean, A.J., 2016. Suicide Attempt as a Risk Factor for Completed Suicide: Even More Lethal Than We Knew. *Am. J. Psychiatry* 173, 1094–1100. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070854>
- Brådvik, L., Berglund, M., 1993. Risk factors for suicide in melancholia. A case-record evaluation of 89 suicides and their controls. *Acta Psychiatr. Scand.* 87, 306–311. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03377.x>
- Caine, E.D., 2012. Self-harm behaviour: rethinking physical and mental health. *The Lancet* 380, 1536–1538. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61509-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61509-8)
- Campbell, S.S., Murphy, P.J., van den Heuvel, C.J., Roberts, M.L., Stauble, T.N., 1999. Etiology and treatment of intrinsic circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med. Rev.* 3, 179–200. [https://doi.org/10.1016/s1087-0792\(99\)90001-1](https://doi.org/10.1016/s1087-0792(99)90001-1)
- Caplan, G., 1964. Principles of preventive psychiatry, Principles of preventive psychiatry. Basic Books, Oxford, England.
- Carter, G.L., Clover, K., Whyte, I.M., Dawson, A.H., D’Este, C., 2007. Postcards from the EDge: 24-month outcomes of a randomised controlled trial for hospital-treated self-poisoning. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 191, 548–553. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.038406>
- Cavanagh, J.T.O., Carson, A.J., Sharpe, M., Lawrie, S.M., 2003. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol. Med.* 33, 395–405. <https://doi.org/10.1017/s0033291702006943>
- Chambers, A.M., 2017. The role of sleep in cognitive processing: focusing on memory consolidation. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 8. <https://doi.org/10.1002/wcs.1433>
- Chan, L.F., Shamsul, A.S., Maniam, T., 2014. Are predictors of future suicide attempts and the transition from suicidal ideation to suicide attempts shared or distinct: a 12-month prospective study

- among patients with depressive disorders. *Psychiatry Res.* 220, 867–873. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.055>
- Chang, B., Gitlin, D., Patel, R., 2011. The depressed patient and suicidal patient in the emergency department: evidence-based management and treatment strategies. *Emerg. Med. Pract.* 13, 1–23; quiz 23–24.
- Chesney, E., Goodwin, G.M., Fazel, S., 2014. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA* 13, 153–160. <https://doi.org/10.1002/wps.20128>
- Chung, D.T., Ryan, C.J., Hadzi-Pavlovic, D., Singh, S.P., Stanton, C., Large, M.M., 2017. Suicide Rates After Discharge From Psychiatric Facilities: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 74, 694–702. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1044>
- Collins, P.Y., Patel, V., Joestl, S.S., March, D., Insel, T.R., Daar, A.S., Scientific Advisory Board and the Executive Committee of the Grand Challenges on Global Mental Health, Anderson, W., Dhansay, M.A., Phillips, A., Shurin, S., Walport, M., Ewart, W., Savill, S.J., Bordin, I.A., Costello, E.J., Durkin, M., Fairburn, C., Glass, R.I., Hall, W., Huang, Y., Hyman, S.E., Jamison, K., Kaaya, S., Kapur, S., Kleinman, A., Ogunniyi, A., Otero-Ojeda, A., Poo, M.-M., Ravindranath, V., Sahakian, B.J., Saxena, S., Singer, P.A., Stein, D.J., 2011. Grand challenges in global mental health. *Nature* 475, 27–30. <https://doi.org/10.1038/475027a>
- Courtet, P., Jollant, F., Castelnau, D., Buresi, C., Malafosse, A., 2005. Suicidal behavior: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 133C, 25–33. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30043>
- De Weerd, A.W., 2014. Actigraphy, the alternative way? *Front. Psychiatry* 5, 155. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00155>
- Esquirol, É. (1772-1840) *A. du texte, 1838. Des maladies mentales : considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. [Volume 2] / par E. Esquirol,...*
- Etain, B., Milhiet, V., Bellivier, F., Leboyer, M., 2011. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 21 Suppl 4, S676-682. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.007>
- Fazel, S., Runeson, B., 2020. Suicide. *N. Engl. J. Med.* 382, 266–274. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1902944>
- Fournier, M., 2007. *Émile Durkheim: 1858-1917. Fayard.*
- Fredriksen, K.J., Schoeyen, H.K., Johannessen, J.O., Walby, F.A., Davidson, L., Schaufel, M.A., 2017. Psychotic Depression and Suicidal Behavior. *Psychiatry* 80, 17–29. <https://doi.org/10.1080/00332747.2016.1208002>
- Geoffroy, P.A., Bellivier, F., Scott, J., Etain, B., 2014. Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J. Affect. Disord.* 168, 210–223. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.002>
- Geoffroy, P.A., Scott, J., Boudebessé, C., Lajnef, M., Henry, C., Leboyer, M., Bellivier, F., Etain, B., 2015. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 131, 89–99. <https://doi.org/10.1111/acps.12367>
- Goes, F.S., Sadler, B., Toolan, J., Zamoiski, R.D., Mondimore, F.M., Mackinnon, D.F., Schweizer, B., Bipolar Disorder Phenome Group, Raymond Depaulo, J., Potash, J.B., 2007. Psychotic features in bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disord.* 9, 901–906. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00460.x>
- Gournellis, R., Tournikioti, K., Touloumi, G., Thomadakis, C., Michalopoulou, P.G., Christodoulou, C., Papadopoulou, A., Douzenis, A., 2018. Psychotic (delusional) depression and suicidal attempts:

- a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 137, 18–29. <https://doi.org/10.1111/acps.12826>
- Gunnell, D., Lewis, G., 2005. Studying suicide from the life course perspective: implications for prevention. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 187, 206–208. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.3.206>
- Halberg, F., 1963. Circadian (about twenty-four-hour) rhythms in experimental medicine. *Proc. R. Soc. Med.* 56, 253–257.
- Hamilton, M., 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 6, 278–296.
- Holma, K.M., Haukka, J., Suominen, K., Valtonen, H.M., Mantere, O., Melartin, T.K., Sokero, T.P., Oquendo, M.A., Isometsä, E.T., 2014. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disord.* 16, 652–661. <https://doi.org/10.1111/bdi.12195>
- Isometsä, E., Sund, R., Pirkola, S., 2014. Post-discharge suicides of inpatients with bipolar disorder in Finland. *Bipolar Disord.* 16, 867–874. <https://doi.org/10.1111/bdi.12237>
- Isometsä, E.T., Henriksson, M.M., Aro, H.M., Heikkinen, M.E., Kuoppasalmi, K.I., Lönnqvist, J.K., 1994. Suicide in major depression. *Am. J. Psychiatry* 151, 530–536. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.4.530>
- Jääskeläinen, E., Juola, T., Korpela, H., Lehtiniemi, H., Nietola, M., Korkeila, J., Miettunen, J., 2018. Epidemiology of psychotic depression – systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 48, 905–918. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002501>
- Jollant, F., Bellivier, F., Leboyer, M., Astruc, B., Torres, S., Verdier, R., Castelnaud, D., Malafosse, A., Courtet, P., 2005. Impaired decision making in suicide attempters. *Am. J. Psychiatry* 162, 304–310. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.304>
- Kaltenboeck, A., Winkler, D., Kasper, S., 2016. Bipolar and related disorders in DSM-5 and ICD-10. *CNS Spectr.* 21, 318–323. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000079>
- Kaymaz, N., Drukker, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., Werbeloff, N., Weiser, M., Lataster, T., van Os, J., 2012. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol. Med.* 42, 2239–2253. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002911>
- Kelleher, I., Corcoran, P., Keeley, H., Wigman, J.T.W., Devlin, N., Ramsay, H., Wasserman, C., Carli, V., Sarchiapone, M., Hoven, C., Wasserman, D., Cannon, M., 2013. Psychotic symptoms and population risk for suicide attempt: a prospective cohort study. *JAMA Psychiatry* 70, 940–948. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.140>
- Kelleher, I., Ramsay, H., DeVlyder, J., 2017. Psychotic experiences and suicide attempt risk in common mental disorders and borderline personality disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 135, 212–218. <https://doi.org/10.1111/acps.12693>
- Keller, J., Gomez, R.G., Kenna, H.A., Poesner, J., DeBattista, C., Flores, B., Schatzberg, A.F., 2006. Detecting psychotic major depression using psychiatric rating scales. *J. Psychiatr. Res.* 40, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.07.003>
- Köse Çınar, R., Østergaard, S.D., 2018. Validation of the semi-structured Psychotic Depression Assessment Scale (PDAS) interview. *Acta Neuropsychiatr.* 30, 175–180. <https://doi.org/10.1017/neu.2017.15>
- Krupp, G., Krupp, L., 1980. Beyond Grief: Studies in Crisis Intervention: Erich Lindemann and Elizabeth Lindemann, Jason Aronson, New York, 1979, 274 pp. *Pr. J. Am. Acad. Psychoanal. Dyn. Psychiatry* 8, 633–635.
- Laingui (André), L. (Arlette), Laingui (André), L. (Arlette), 1979. Laingui (André), Lebigre (Arlette). *Histoire du droit pénal. Tome I : le droit pénal; tome II : la procédure criminelle*, Paris, Cujas,

- 1979, XI-223, 158 p. [WWW Document]. <https://criminocorpus.org>. URL <https://criminocorpus.org/fr/outils/bibliographie/consultation/ouvrages/84518/> (accessed 2.6.20).
- Large, M.M., Chung, D.T., Davidson, M., Weiser, M., Ryan, C.J., 2017. In-patient suicide: selection of people at risk, failure of protection and the possibility of causation. *BJPsych Open* 3, 102–105. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.004309>
- Leadholm, A.K.K., Rothschild, A.J., Nielsen, J., Bech, P., Ostergaard, S.D., 2014. Risk factors for suicide among 34,671 patients with psychotic and non-psychotic severe depression. *J. Affect. Disord.* 156, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.003>
- Leboyer, M., Slama, F., Siever, L., Bellivier, F., 2005. Suicidal disorders: a nosological entity per se? *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 133C, 3–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30040>
- Lindemann, E., 1994. Symptomatology and management of acute grief. 1944. *Am. J. Psychiatry* 151, 155–160. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.6.155>
- Maldonado, G., Kraus, J.F., 1991. Variation in suicide occurrence by time of day, day of the week, month, and lunar phase. *Suicide Life. Threat. Behav.* 21, 174–187.
- Mann, J.J., 2002. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann. Intern. Med.* 136, 302–311. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00010>
- Mann, J.J., Waternaux, C., Haas, G.L., Malone, K.M., 1999. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry* 156, 181–189. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.2.181>
- McClung, C.A., 2007. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol. Ther.* 114, 222–232. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.02.003>
- McGrath, J.J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., Benjet, C., Bromet, E.J., Browne, M.O., Caldas de Almeida, J.M., Chiu, W.T., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J.M., Ten Have, M., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Lim, C.C.W., Navarro-Mateu, F., Sampson, N., Posada-Villa, J., Kendler, K.S., Kessler, R.C., 2016. The Bidirectional Associations Between Psychotic Experiences and DSM-IV Mental Disorders. *Am. J. Psychiatry* 173, 997–1006. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15101293>
- Merikangas, K.R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P.E., Hirschfeld, R.M.A., Petukhova, M., Kessler, R.C., 2007. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 543–552. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543>
- Meyers, B.S., Alexopoulos, G.S., Kakuma, T., Tirumalasetti, F., Gabriele, M., Alpert, S., Bowden, C., Meltzer, H.Y., 1999. Decreased dopamine beta-hydroxylase activity in unipolar geriatric delusional depression. *Biol. Psychiatry* 45, 448–452.
- Meyers, B.S., Flint, A.J., Rothschild, A.J., Mulsant, B.H., Whyte, E.M., Peasley-Miklus, C., Papademetriou, E., Leon, A.C., Heo, M., STOP-PD Group, 2009. A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline vs olanzapine plus placebo for psychotic depression: the study of pharmacotherapy of psychotic depression (STOP-PD). *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 838–847. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.79>
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 134, 382–389.
- Morgenthaler, T., Alessi, C., Friedman, L., Owens, J., Kapur, V., Boehlecke, B., Brown, T., Chesson, A., Coleman, J., Lee-Chiong, T., Pancer, J., Swick, T.J., Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine, 2007. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep* 30, 519–529. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.4.519>

- Motto, J.A., Bostrom, A.G., 2001. A randomized controlled trial of postcrisis suicide prevention. *Psychiatr. Serv. Wash. DC* 52, 828–833. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.6.828>
- Nelson, J.C., Davis, J.M., 1997. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 154, 1497–1503. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.11.1497>
- Niedzwiedz, C., Haw, C., Hawton, K., Platt, S., 2014. The definition and epidemiology of clusters of suicidal behavior: a systematic review. *Suicide Life. Threat. Behav.* 44, 569–581. <https://doi.org/10.1111/sltb.12091>
- Nietola, M., Heiskala, A., Nordström, T., Miettunen, J., Korkeila, J., Jääskeläinen, E., 2018. Clinical characteristics and outcomes of psychotic depression in the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 53, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.05.003>
- Ohayon, M.M., Schatzberg, A.F., 2002. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *Am. J. Psychiatry* 159, 1855–1861. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1855>
- Olfson, M., Wall, M., Wang, S., Crystal, S., Gerhard, T., Blanco, C., 2017. Suicide Following Deliberate Self-Harm. *Am. J. Psychiatry* 174, 765–774. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16111288>
- OMS | Prévention du suicide [WWW Document], n.d. . WHO. URL https://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/fr/ (accessed 2.10.20).
- Østergaard, S.D., Rothschild, A.J., Flint, A.J., Mulsant, B.H., Whyte, E.M., Leadholm, A.K., Bech, P., Meyers, B.S., 2015. Rating scales measuring the severity of psychotic depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 132, 335–344. <https://doi.org/10.1111/acps.12449>
- Østergaard, S.D., Straszek, S., Petrides, G., Skadhede, S., Jensen, S.O.W., Munk-Jørgensen, P., Nielsen, J., 2014. Risk factors for conversion from unipolar psychotic depression to bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 16, 180–189. <https://doi.org/10.1111/bdi.12152>
- Ostergaard, S.D., Waltoft, B.L., Mortensen, P.B., Mors, O., 2013. Environmental and familial risk factors for psychotic and non-psychotic severe depression. *J. Affect. Disord.* 147, 232–240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.009>
- Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* 10, 799–812. <https://doi.org/10.2466/pr0.1962.10.3.799>
- Phillips, M.L., Kupfer, D.J., 2013. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet Lond. Engl.* 381, 1663–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60989-7)
- Pinel, P. (1745-1826) *A. du texte, 1809. Traité médico-philosophique sur l’aliénation mentale*, par Ph. Pinel, [...] Seconde édition, entièrement refondue et très-augmentée.
- Plancke, L., Ducrocq, F., Clément, G., Chaud, P., Haeghebaert, S., Amariei, A., Chan-Chee, C., Goldstein, P., Vaiva, G., 2014. Les sources d’information sur les tentatives de suicide dans le Nord-Pas-de-Calais. Apports et limites. *Rev. Dépidémiologie Santé Publique* 62, 351–360.
- Poirot, I., Schröder, C., 2016. *Sommeil, rythmes et psychiatrie*. Dunod.
- Pompili, M., Gonda, X., Serafini, G., Innamorati, M., Sher, L., Amore, M., Rihmer, Z., Girardi, P., 2013. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord.* 15, 457–490. <https://doi.org/10.1111/bdi.12087>
- Sfetcu, R., Musat, S., Haaramo, P., Ciutan, M., Scintee, G., Vladescu, C., Wahlbeck, K., Katschnig, H., 2017. Overview of post-discharge predictors for psychiatric re-hospitalisations: a systematic review of the literature. *BMC Psychiatry* 17, 227. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1386-z>
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. 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* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Smolensky, M., Lamberg, L., 2001. *The Body Clock Guide to Better Health: How to Use your Body's Natural Clock to Fight Illness and Achieve Maximum Health*. Henry Holt and Company.
- Stefenson, A., Titelman, D., 2016. Psychosis and Suicide. *Crisis* 37, 224–231. <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000372>
- Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why? - PubMed - NCBI [WWW Document], n.d. URL <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/24881160> (accessed 1.15.20).
- Suicide [WWW Document], n.d. URL https://www.who.int/health-topics/suicide#tab=tab_1 (accessed 1.16.20).
- Vaiva, G., Walter, M., Al Arab, A.S., Courtet, P., Bellivier, F., Demarty, A.L., Duhem, S., Ducrocq, F., Goldstein, P., Libersa, C., 2011. ALGOS: the development of a randomized controlled trial testing a case management algorithm designed to reduce suicide risk among suicide attempters. *BMC Psychiatry* 11, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-1>
- van Heeringen, K., Mann, J.J., 2014. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry* 1, 63–72. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70220-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70220-2)
- van Os, J., Reininghaus, U., 2016. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA* 15, 118–124. <https://doi.org/10.1002/wps.20310>
- Vigod, S.N., Kurdyak, P.A., Dennis, C.-L., Leszcz, T., Taylor, V.H., Blumberger, D.M., Seitz, D.P., 2013. Transitional interventions to reduce early psychiatric readmissions in adults: systematic review. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 202, 187–194. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.115030>
- Vythilingam, M., Chen, J., Bremner, J.D., Mazure, C.M., Maciejewski, P.K., Nelson, J.C., 2003. Psychotic depression and mortality. *Am. J. Psychiatry* 160, 574–576. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.574>
- World Health Organization, 2015. *Prvention du suicide: l'tat d'urgence mondiad*. World Health Organization, Place of publication not identified.