



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2017

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Influence des Saisons, des Rythmes Circadiens et du Sommeil sur le  
Suicide dans les Troubles Bipolaires**

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2017 à 18h  
au Pôle Recherche

**Par Victoire BÉNARD**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre THOMAS**

**Monsieur le Professeur Frank BELLIVIER**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Pierre Alexis GEOFFROY**

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>II. POINT SUR LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE ACTUELLE .....</b>	<b>7</b>
<b>A. Méthode.....</b>	<b>7</b>
1. Définitions .....	7
2. Epidémiologie et Facteurs de risque du suicide .....	15
3. Stratégie de la recherche de la revue de la littérature scientifique .....	20
<b>B. Résultats .....</b>	<b>21</b>
1. Résultats de la revue de la littérature scientifique .....	21
2. Effet des saisons sur le suicide .....	22
3. Les rythmes circadiens et le suicide .....	29
4. Perturbations du sommeil et suicide.....	33
<b>C. Discussion des résultats .....</b>	<b>39</b>
<b>D. Conclusion.....</b>	<b>43</b>
<b>III. TRAVAIL EXPÉRIMENTAL : SOMMEIL, RYTHMES CIRCADIENS ET VULNÉRABILITÉ AUX TENTATIVES DE SUICIDE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES.....</b>	<b>44</b>
<b>A. Introduction .....</b>	<b>44</b>
<b>B. Méthode.....</b>	<b>49</b>
1. Plan expérimental .....	49
2. Population et Échantillon .....	50
3. Etapes expérimentales .....	51
4. Analyse des données .....	57
<b>C. Résultats .....</b>	<b>61</b>
1. Population d'étude .....	61
2. Analyse des variables subjectives des rythmes circadiens et de sommeil.....	61
3. Analyse des variables objectives des rythmes circadiens et de sommeil .....	62
4. Modèle de régression logistique pour réponse binaire intégrant les variables significatives préalablement identifiées, dans le but d'identifier celles prédisant les patients avec antécédent de TS de manière indépendante. ....	66
<b>D. Discussion .....</b>	<b>67</b>
<b>E. Conclusion.....</b>	<b>71</b>
<b>IV. CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>72</b>
<b>V. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>74</b>
<b>VI. ANNEXE.....</b>	<b>88</b>

## I. INTRODUCTION

Le sujet du suicide peut être traité sous un angle moral, philosophique ou mystique, et depuis plusieurs siècles les polémiques associées en font un sujet tabou en lien souvent avec une grande stigmatisation. A partir du XXe siècle, on considère le « suicide » comme étant un véritable problème d'ordre médical à travers le monde : il devient enfin un enjeu majeur de santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 800 000 personnes meurent de suicide chaque année, soit une personne toutes les quarante secondes, ce qui représente environ 1,5% des décès dans le monde (1,2). Dans presque 90% des cas, les suicides surviennent avant l'âge de 70 ans. En effet, le suicide est la seconde cause de décès chez les 15-29 ans (8,5%) juste après les accidents de la voie publique. En ce qui concerne la répartition géographique, le taux de suicide est légèrement plus élevé en Europe, mais 75% des suicides en 2012 sont survenus dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires, et le nombre de suicides a augmenté dans 50 pays en 10 ans (1). Dans le monde, le suicide fait donc plus de morts que les guerres et les homicides réunis, et touche la population générale. Plusieurs modèles ont été élaborés pour expliquer et théoriser les conduites suicidaires mais les différences culturelles au sein de la population mondiale font que ces modèles ne répondent pas à certains aspects du suicide dans de nombreux pays (3). En effet, le suicide est un comportement humain complexe et multidimensionnel, intriquant des facteurs prédisposants, précipitants et protecteurs (4). Ainsi, un des enjeux majeurs dans l'évaluation du risque suicidaire est de mettre en place des éléments universels de physiopathologie et d'identifier des biomarqueurs spécifiques associés, afin de pouvoir améliorer la prévention du suicide.

Le suicide peut affecter la population générale lors de situations dites de « crise », c'est-à-dire lors de certaines périodes charnières de la vie (telles que l'adolescence), ou lors de moments de vie sources de stress ou de traumatismes (tels qu'un divorce, un décès, un licenciement, etc.) pouvant être à l'origine d'une fragilité dont le désespoir ne laisse comme seule solution que le suicide (5). De plus, les taux de suicide sont supérieurs chez les patients souffrant de troubles psychiatriques tels que des troubles thymiques (dépression unipolaire ou trouble bipolaire), les troubles des conduites alimentaires (comme l'anorexie mentale) et des troubles psychotiques chroniques (comme la schizophrénie) (5). Le suicide est donc qualifié de « transnosographique » car il peut être soit considéré comme une entité clinique à part entière, soit comme un symptôme de pathologies psychiatriques classées selon la Classification Internationale des Maladies Mentales 10<sup>e</sup> édition (CIM-10) et le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>e</sup> édition) (5,6).

Les Troubles Bipolaires (TB) sont des pathologies du cerveau sévères et fréquentes, affectant entre 1% et 4% de la population générale mondiale pour ses formes typiques (sous-types I ou II) et jusque 10% pour ses formes moins typiques (7). Les patients souffrant de TB ont une espérance de vie diminuée de 10 ans en moyenne, et la sévérité de ce trouble fait que les TB font partie des dix maladies les plus invalidantes selon l'OMS (8,9). Le mauvais pronostic de cette maladie est particulièrement associé au taux élevé de suicide qui est 20 à 30 fois supérieur qu'en population générale (10).

Une récente revue de la littérature a pu mettre en évidence des facteurs de risque spécifiques du suicide dans les 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 trouble, les traumatismes dans l'enfance, les premiers épisodes de tonalité dépressive, le TB de type 2, la prédominance d'épisodes dépressifs ou mixtes, des variants génétiques spécifiques etc. (11). Parmi ces facteurs de risque, la saisonnalité, les rythmes circadiens et le sommeil sont des biomarqueurs des comportements humains dont l'impact sur la variation symptomatologique des pathologies psychiatriques est bien reconnu, et particulièrement dans les TB. En effet, la saisonnalité a une influence dans les rechutes thymiques et dans la fluctuation des symptômes, et des anomalies spécifiques des rythmes circadiens et du sommeil sont associées aux TB (12–14). Dans le suicide, il existe une variation saisonnière des taux de suicide qui semble être influencée par l'alternance jour-nuit et par des facteurs environnementaux (15–17). De même, depuis plusieurs années, des troubles spécifiques du sommeil ont été mis en lien avec des comportements suicidaires chez des patients souffrant de dépression (18).

Dans ce contexte d'identification des facteurs de risque de suicide dans les TB, l'objectif de ma thèse est d'examiner l'influence des saisons, des rythmes circadiens et du sommeil dans les conduites suicidaires. Ces données permettraient d'apporter des réponses concernant la physiopathologie du suicide dans les TB dans l'objectif in fine d'améliorer la prévention du suicide et de pouvoir développer des stratégies thérapeutiques personnelles et ciblées centrées sur les rythmes biologiques et le sommeil.

Pour cela, j'ai réalisé un travail de revue de la littérature scientifique afin d'étudier les liens significatifs et les associations qui existent entre ces différents rythmes biologiques et le suicide. Puis, j'ai réalisé un travail expérimental de recherche, afin d'identifier des biomarqueurs spécifiques de ces rythmes biologiques dans la vulnérabilité aux tentatives de suicide dans les TB.

## II. POINT SUR LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE ACTUELLE

### A. Méthode

#### 1. Définitions

##### a) **Définition du « suicide »: idées suicidaires, tentatives de suicide, suicides aboutis, conduites suicidaires**

Durkheim définissait le suicide comme « tout cas de mort qui résulte directement ou indirectement, d'un acte positif ou négatif, accompli par la victime elle-même et qu'elle devait savoir produire ce résultat » (19).

*Le suicide*, du latin *suicidium*, des mots *sui* : « soi » et *caedere* « tuer », se définit donc par l'acte volontaire et délibéré de se donner la mort, et la personne a la connaissance et l'espérance de l'issue fatale de son geste (20). Un *suicide abouti* est un geste qui conduit au décès de la personne.

*Les idées suicidaires* sont des pensées concernant sa propre mort avec le désir ou non d'être acteur de se donner la mort (21). Ces idéations peuvent être scénarisées ou non, verbalisées ou non, transitoires ou envahissantes.

*Les tentatives de suicide (TS)* sont la mise en œuvre des idées suicidaires (21). Il s'agit d'un passage à l'acte suicidaire, sans que celui-ci n'ait conduit au décès de la personne.

*Les conduites suicidaires* définissent tout acte auto-agressif à but suicidaire, qui est 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 (21). Elles regroupent les suicides, les TS et les idées suicidaires ainsi que les auto-mutilations, les scarifications, les mises en danger etc.

Les « *suicidants* » définissent toute personne survivant à une tentative de suicide ou à un geste auto-agressif, et le terme « *suicidaire* » définit toute personne, toute pensée, tout geste, tout comportement ayant comme seul recours la mort pour appréhender une situation (22). Le « *suicidé* » est un individu décédé par suicide (22).

Il existe différentes échelles permettant d'appréhender le risque suicidaire. La Suicide Intent Scale (SIS) mesure l'intentionnalité de la TS, la Scale for Suicide Ideation (SSI) apprécie la fréquence et l'intensité des idées suicidaires, et la Beck's Medical Lethality Scale (BMLS) évalue la létalité du moyen utilisé par le degré de préjudice médical après la TS (23,24). La BMLS est une échelle allant de 0 à 8. Un score de 0 signifie que la personne est complètement consciente et alerte, et un score de 8 signifie que la personne est décédée de sa TS. Dans la littérature actuelle, les TS notées supérieures ou égales à 4 sont à haute létalité et celles dont les scores varient entre 0 et 3 sont à faible létalité. Ainsi le score de 4 est considéré comme être le seuil pour amener à hospitaliser la personne pour traiter les conséquences médicales de la TS.

Les suicides et les TS sont catégorisés par la CIM-10 selon un diagnostic principal (chapitre XX – « causes externes de morbidité et de mortalité ») qui décrit la conséquence du suicide ou de la TS, et un diagnostic associé significatif qui décrit le(s) moyen(s) utilisé(s) (sous-chapitres « lésions auto-infligées » codes X60-X84) (cf. Tableau 1). La CIM-10 permet également de classer les suicides selon le mode opératoire en « violents » ou en « non-violents ». Les suicides « violents » comportent la pendaison, l'utilisation d'une arme à feu, le saut d'un lieu élevé et un accident « crash », et peuvent être définis par la rapidité du moyen à provoquer la mort (25).

Tableau 1 : Codes CIM-10 des suicides selon le mode opératoire

<b>Code CIM-10</b>	<b>Libellé</b>
X60-66, X68-69	Suicide par substance solide ou liquide (médicaments, produits ménagers)
X67	Suicide par gaz à usage domestique ou autres gaz ou vapeurs
X70	Suicide par pendaison, strangulation, asphyxie
X71	Suicide par submersion (noyade)
X72-75	Suicide par armes à feu ou explosifs
X78	Suicide par instrument tranchant et perforant
X80	Suicide par saut d'un lieu élevé
X76-77, X79, X81-84	Suicide par moyen autre et non précisé

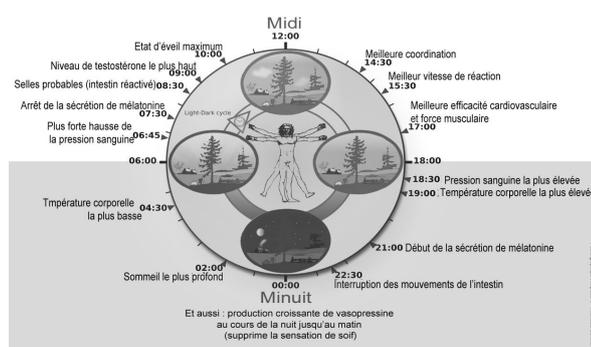
## b) Définition de la saisonnalité

La saisonnalité, ou le caractère saisonnier d'un symptôme ou d'un syndrome (suicidaire par exemple), se définit par des variations cycliques prévisibles de phénomènes selon les périodes de l'année (26). Ces phénomènes regroupent les fonctions végétatives, les émotions, l'humeur et les comportements, et fluctuent en fonction des facteurs climatiques physiques (ensoleillement, température ambiante, humidité), chimiques (polluants) et biologiques (virus, bactéries, allergènes) (27).

## c) Définition des rythmes circadiens

Le terme circadien, du latin « *circa dies* », signifie « cycle autour d'un jour » (28). Les rythmes circadiens sont donc des rythmes biologiques caractérisés par l'alternance de périodes d'une durée d'environ 24 heures. Ils sont présents chez tous les animaux, les plantes et les organes unicellulaires. Chez l'être humain de nombreux mécanismes biologiques, physiologiques et comportementaux sont soumis à des variations circadiennes (cf. Figure 1 (29)).

Figure 1 : Rythmes circadiens chez l'Homme (figure adaptée de Smolensky et Lamberg)

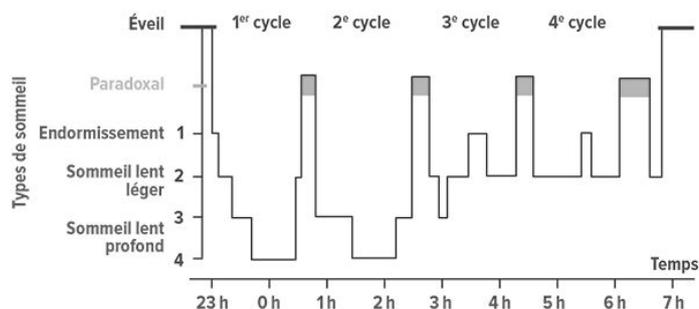


#### **d) Définition du sommeil et des troubles du sommeil**

Le *sommeil* s'oppose à l'éveil et se définit par un état physiologique temporaire, immédiatement réversible, reconnaissable par la suppression de la vigilance et par le ralentissement du métabolisme (22). Le sommeil fait intervenir différents systèmes cérébraux pour maintenir le cycle jour/nuit, et assurer la durée et la qualité du sommeil (30). Depuis les années 1960, on distingue deux types de sommeil : le sommeil lent (léger et profond) avec à l'électroencéphalogramme (EEG) une prédominance d'ondes cérébrales lentes, et le sommeil paradoxal, caractérisé à l'EEG par une activité cérébrale intense (ondes rapides similaires à un état de veille) (22). L'architecture du sommeil se caractérise par la succession de ces deux types de sommeil caractérisés par des phases différentes d'activité cérébrale et musculaire décrites dans la partie *polysomnographie* de ce paragraphe (cf. Figure 2). L'alternance des phases de sommeil constitue un cycle de sommeil d'environ 90 minutes et chaque nuit se compose d'environ 4 à 5 cycles de sommeil. Le sommeil survient tous les jours, environ à la même heure, sous l'influence de facteurs endogènes et exogènes circadiens, et le besoin de sommeil varie d'une personne à l'autre selon une prédisposition génétique (22). Le sommeil a différentes fonctions, il permet de rétablir la fatigue physique et psychique de la journée, et il intervient dans différentes fonctions cognitives telles que la prise de décision, l'apprentissage, le langage, la mémoire et les processus de consolidation mnésique (31).

*La polysomnographie* est l'examen gold-standard pour analyser l'architecture du sommeil et mesurer quantitativement les altérations du sommeil. En pratique, des électrodes sont placées au niveau du cuir chevelu, des pourtours des globes oculaires et du menton de la personne, et on utilise un amplificateur appelé polygraphe. Cet examen permet d'enregistrer les paramètres des différents stades du sommeil ainsi que les fonctions physiologiques variant durant le sommeil (respiration, système cardio-vasculaire, activité motrice, etc.) (32). L'enregistrement prend en compte trois variables que sont l'électroencéphalogramme (EEG), les mouvements oculaires par électrooculogramme (EOGr) et le tonus musculaire axial par électromyogramme (EMG), permettant de différencier les stades du sommeil grâce à des normes internationales (cf. Figure 2). En sommeil lent, l'EEG se ralentit avec la profondeur du sommeil, les mouvements oculaires sont lents, le tonus musculaire diminue, les rythmes cardiaques et respiratoires sont ralentis, la température corporelle baisse, etc. Le sommeil lent léger comporte la phase d'endormissement, où peuvent survenir des hallucinations, et le sommeil lent profond se caractérise par des ondes lentes profondes de grandes amplitudes à l'EEG (*SWA – Slow Wave Activity*). Durant le sommeil paradoxal, l'EEG est désynchronisé, ce qui témoigne de l'activité du système nerveux central, les mouvements oculaires sont rapides (*REM sleep - Rapid Eye Movement Sleep*), et le tonus musculaire postural est aboli. Il existe donc au sein du sommeil paradoxal une composante « tonique » continue et une composante « phasique » ponctuelle.

Figure 2 : Hypnogramme : les différentes phases de sommeil et de veille (figure adaptée de Gordon et al.)



*L'actigraphie* est un outil médical simple également utilisé dans l'évaluation des phases de sommeil (33). Il s'agit d'une technique objective, non-invasive et de plus en plus utilisée, qui permet de mettre en évidence les troubles du cycle veille/sommeil en population générale et chez des patients souffrant de troubles psychiatriques (34). L'actigraphie mesure la quantité de mouvements des sujets durant les périodes de veille et de sommeil sur une durée significative, ce qui permet d'objectiver des troubles du sommeil et des rythmes circadiens. En pratique, un bracelet appelé Actiwatch composé d'une puce électronique (ou accéléromètre) du poids et de la taille d'une montre est placé au niveau du poignet de la main non dominante de la personne (34) (cf. Annexe). Il permet de recueillir l'enregistrement de l'amplitude et de l'intensité des mouvements de la personne afin de mettre en évidence le contraste entre la période de veille et de sommeil (33). L'utilisation de l'actigraphie est large puisqu'elle peut être utilisée chez les personnes âgées et chez les enfants, et qu'elle présente également des avantages par rapport à la polysomnographie chez les patients souffrant de troubles psychiatriques (35,36).

En effet, l'actigraphie permet des mesures dans des conditions écologiques de jour et de nuit, les données enregistrées ont une durée de vie plus longue, et la technique est simple, facile d'accès, peu chère et peu gênante pour la personne.

Afin de définir les troubles du sommeil, il existe trois systèmes de classification : l'ISCD-3 (International Classification of Sleep Disorders, 3<sup>e</sup> édition), la CIM-10 et le DSM-5 (32).

*L'insomnie* est définie par la difficulté à initier ou à maintenir le sommeil. Elle se caractérise par la plainte d'un sommeil absent et non réparateur, avec un retentissement sur le fonctionnement diurne (maux de tête, somnolence, irritabilité, baisse de la vigilance et des performances etc.) (32). Il existe différents types d'insomnie en fonction de la durée et de la causalité (22). *L'insomnie d'endormissement* est la plus fréquente et est souvent la conséquence d'une mauvaise hygiène de vie ou d'un trouble anxieux. *L'insomnie de seconde partie de nuit* peut être un signe précurseur d'un syndrome dépressif. La gravité d'une insomnie est évaluée par l'intensité du retentissement sur la qualité de vie en journée (22).

*Les troubles veille-sommeil liés au rythme circadien* comprennent les syndromes de retard de phase et d'avance de phase. Ils peuvent être épisodiques, persistants ou récurrents, et ne doivent pas être confondus avec le syndrome du décalage horaire (37).

*Les parasomnies* sont des comportements moteurs ou psychomoteurs anormaux survenant pendant le sommeil, ou lors de l'endormissement ou du réveil. On distingue les parasomnies du sommeil lent profond telles que le somnambulisme, les terreurs nocturnes et les éveils confusionnels, et les parasomnies du sommeil paradoxal telles que les cauchemars, les troubles du comportement en sommeil paradoxal et les paralysies du sommeil (38). *Les cauchemars* sont des rêves avec une charge émotionnelle négative, entraînant de la peur et de l'horreur, et amenant au réveil de la personne dans un état de désespoir et d'anxiété. La personne garde un souvenir intense de son cauchemar ce qui est à l'origine d'un éveil nocturne prolongé.

## **2. Epidémiologie et Facteurs de risque du suicide**

Le suicide est donc un problème mondial de santé publique. En France, la mortalité par suicide est évaluée grâce à des données établies à partir de certificats de décès (Inserm-CépiDc). En 2011, les chiffres nationaux rapportaient 10 314 décès par suicide, 16,4 suicides pour 100 000 habitants, et une surmortalité masculine (sex-ratio hommes/femmes de 3). Ils estimaient qu'un suicide était réalisé toutes les quarante secondes et qu'une tentative de suicide survenait toutes les quatre minutes. Les taux de suicide varient en fonction de l'âge et du sexe (2). En effet, le suicide est la première cause de décès chez les 25-30 ans et la seconde cause dans la tranche d'âge 15-24 ans, et il est maximal chez les hommes de plus de 85 ans. De même, concernant le statut marital, les personnes célibataires ou mariées ont des taux de suicide inférieurs à des personnes veuves ou divorcées.

Les modes les plus fréquents de suicide sont la pendaison avec un décès sur deux, suivie de l'ingestion d'une substance liquide (principalement des médicaments) et l'utilisation d'une arme à feu, puis enfin la défenestration d'un lieu élevé et la noyade. La fréquence varie en fonction du sexe avec chez les hommes une majorité de défenestration et d'utilisation d'une arme à feu, et chez les femmes un plus grand nombre d'intoxications médicamenteuses volontaires, de noyades et de chutes d'un lieu élevé (39).

La morbidité par TS est évaluée à partir des causes d'hospitalisation, d'enquêtes et du réseau sentinelle « suicide » (40). Jusqu'à 200 000 personnes sont en contact avec les systèmes de soins français pour ce motif. En 2010, dans la tranche d'âge 15-85 ans, les taux de tentatives de suicide étaient de 5,5% vie entière et de 0,5% durant l'année passée. La prévalence des TS varie en fonction de l'âge et du sexe, avec des taux plus élevés chez les femmes (sex ratio femmes/hommes de 4) et notamment chez les femmes âgées de 15-20 ans. Les modes de TS les plus fréquemment retrouvés sont les intoxications médicamenteuses volontaires et les phlébotomies. Le risque de récurrence après une première TS est de 35% chez les femmes et de 22% chez les hommes. Le taux de récurrence de TS vie entière est de 40%, de suicide dans l'année suivant la TS est de 1%, et de suicide vie entière après une TS est de 10%. Une étude s'est intéressée aux conduites suicidaires chez les patients souffrant de troubles de la personnalité du cluster B selon le DSM-5 (41). Les auteurs ont retrouvé une plus grande létalité de la TS chez les personnes avec personnalité narcissique.

En ce qui concerne les idées suicidaires, une enquête menée en 2010 par l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) a montré que 3,9% de la population française a eu des idées suicidaires dans l'année (42). Les idées suicidaires étaient plus fréquentes chez les femmes (4,4% versus 3,4% d'hommes) et dans la tranche d'âge 45-54 ans dans les deux sexes. Les facteurs de risque de passage à l'acte suicidaire sont principalement la chronicité des idées suicidaires, l'élaboration d'un scénario avec un moyen accessible et dangereux, et un degré d'intentionnalité élevé.

Une récente revue de la littérature a pris en compte l'évolution de la société actuelle et la dimension médiatique afin de catégoriser les suicides selon des critères de régulation et d'intégration sociales (43). Les auteurs ont mis en évidence des catégories de suicide en fonction de l'âge, du sexe, du caractère primaire ou récidivant du geste, des antécédents personnels et familiaux, de la présence ou non de pathologies psychiatriques ou non-psychiatriques, du lieu, de la population etc. (20).

L'évaluation multidimensionnelle du risque suicidaire prend en compte des facteurs de protection ou de vulnérabilité psychologiques, génétiques, biologiques, environnementaux et socio-culturels (44). Par exemple, les troubles du sommeil font partie des dix signes d'alerte du risque suicidaire selon la SAMHSA (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration*) (45). En effet, dans l'épidémiologie des pathologies psychiatriques, des troubles du sommeil ont largement été retrouvés, particulièrement chez les patients suicidaires (46). Il s'agit principalement d'insomnie, d'hypersomnie, de cauchemars et d'attaques de panique nocturnes. De même, des

facteurs de risque psychosociaux de suicide ont été mis en évidence incluant les conflits conjugaux, le chômage, les statuts socio-économiques bas, le fait de vivre seul, une migration récente, une carence parentale dans l'enfance, des antécédents familiaux de conduites suicidaires, un état de santé physique précaire et des événements de vie stressants (47). Les principaux facteurs de risque de suicide sont : un antécédent personnel de TS, le suicide d'un parent de premier degré, la perte de l'être aimé, les diagnostics d'épisode dépressif caractérisé, les troubles de la personnalité et les dépendances aux substances (48). L'appréciation du risque suicidaire peut se faire selon le schéma RUD pour Risque, Urgence et Dangerosité d'un éventuel passage à l'acte suicidaire (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Évaluation du risque suicidaire selon schéma Risque Urgence Dangerosité

FACTEURS DE RISQUE			
PRÉDISPOSANTS		PRÉCIPITANTS	
Individuels	Familiaux	Événements de vie	Socioculturels
Antécédents personnels de TS	Antécédents familiaux de TS ou de suicide	Élément déclencheur	Difficultés économiques
Pathologie psychiatrique thymique ou psychotique	Traumatismes infantiles physiques, sexuels ou émotionnels sur l'individu	Perte d'un proche Deuil	Isolement social
Trouble de la personnalité	Placement social	Rupture sentimentale Divorce	Licenciement
Abus ou dépendance à l'alcool ou aux substances	Adoption	Echecs, humiliation	Problèmes avec la loi
Difficultés dans le développement psychomoteur			Contagion
Faible estime de soi			
Tempérament			
Santé physique altérée			

URGENCE	DANGÉROSITÉ
<p><b>Niveau de souffrance élevé</b> = désespoir, dévalorisation, impuissance, culpabilité, repli sur soi, isolement relationnel</p>	<p><b>Létalité</b> du moyen envisagé</p>     <p><b>Accessibilité</b> au moyen envisagé</p>
<p><b>Degré d'intentionnalité élevé</b> = scénario envisagé et préparé pas d'autre solution que le suicide, exprimé ou non aux proches</p>	
<b>Impulsivité</b>	
<b>Pas d'étayage familial ou amical</b>	
<b>Contexte déclencheur</b>	

### **3. Stratégie de la recherche de la revue de la littérature scientifique**

L'objectif de cette thèse est dans un premier temps de faire un point sur la littérature scientifique actuelle concernant l'influence des saisons, des rythmes circadiens et du sommeil sur le suicide dans les TB.

La recherche bibliographique a été effectuée jusqu'à février 2017 parmi les données de la base électronique PubMed concernant les publications scientifiques traitant de l'effet des saisons, des rythmes circadiens et du sommeil sur la vulnérabilité au suicide, aux tentatives de suicide, aux idées suicidaires et aux conduites suicidaires (voir définitions au début de la méthode). 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"))*. Les articles en anglais et en français, de type essais cliniques et revues de la littérature ont été retenus pour ce travail de synthèse.

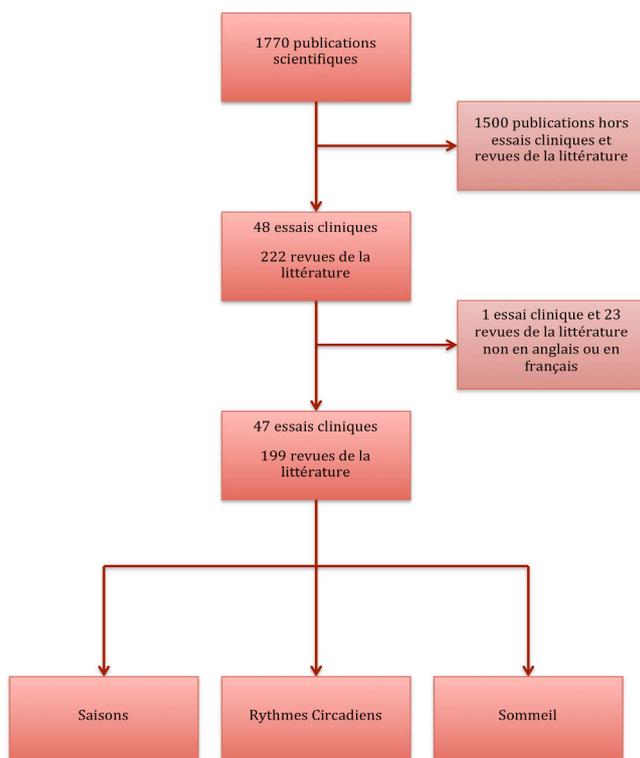
## B. Résultats

### 1. Résultats de la revue de la littérature scientifique

En utilisant les termes MeSh cités précédemment, les résultats comptent 1770 publications scientifiques dont 47 essais cliniques et 199 revues de la littérature (cf. Figure 3).

La sélection des publications scientifiques s'est ensuite faite en regroupant d'une part les articles traitant de la saisonnalité dans le suicide, d'autre part ceux traitant de l'effet des rythmes circadiens dans le suicide, puis enfin les articles ciblant les troubles du sommeil spécifiques retrouvés chez des personnes suicidaires.

Figure 3 : Flow-chart de la sélection des publications de la revue de la littérature scientifique



## **2. Effet des saisons sur le suicide**

### **a) Variabilités selon l'âge, le sexe et le mode opératoire**

De façon consensuelle depuis les années 80, les études épidémiologiques étudiant les pathologies psychiatriques montrent que la mortalité par suicide est marquée par une certaine temporalité, notamment par une variation des taux de suicide en fonction des saisons, avec un pic annuel récurrent de décès par suicide au printemps indépendamment de toute symptomatologie dépressive (49–51). Un pic supplémentaire mais moindre de suicides a également été retrouvé en automne, et serait associé au pic de décompensation des dépressions unipolaires (51). Des pics de suicides ont été retrouvés de façon moins répétée durant la première semaine de chaque mois et parfois durant le premier jour de la semaine (50,52). Cette saisonnalité du suicide est également retrouvée pour le mode opératoire violent ou non du geste suicidaire, et des variations sont constatées en fonction de l'âge et du sexe (15,53).

Des auteurs ont réalisé des études à partir d'analyses de registres en Italie entre 1984 et 1995, et en Finlande entre 1980 et 1995 (54,55). Ils ont observé que les suicides violents étaient plus fréquents dans la population masculine (76% vs 58%), et qu'il existait des variations saisonnières des modes de suicide en fonction du sexe avec un pic de suicides par pendaison au printemps et en été dans les deux sexes, un pic en été de défenestration chez les hommes, et un pic au printemps et en été d'intoxications médicamenteuses volontaires chez les femmes. Il n'a pas été retrouvé de caractère saisonnier pour l'utilisation d'une arme à feu dans les deux sexes.

En s'intéressant aux sous-types de cette population suicidaire en fonction de l'âge et du sexe, on retrouve un pic de suicides au printemps et en été avec une fréquence décroissante jusqu'en hiver chez les hommes, alors que deux pics de suicides au printemps et en été sont constatés chez les femmes (53,54,56). De même, il a été mis en évidence un effet du jour dans la semaine sur les suicides des personnes d'âge moyen, du jour dans le mois chez les personnes âgées masculines de plus de 65 ans, et un effet du mois dans l'année dans les populations adolescentes de moins de 20 ans (57). Par ailleurs, cette saisonnalité du suicide était plus prononcée pour les hommes de plus de 40 ans et de moins de 20 ans.

Les résultats d'une étude réalisée en Hongrie entre 1998 et 2006, montrent que l'augmentation de la prescription d'antidépresseurs chez les hommes est corrélée positivement à la réduction des taux de suicide grâce à la diminution de la saisonnalité du suicide (58).

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

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

## ***b) Hypothèses environnementales et neurobiologiques***

Plusieurs études ont donc démontré qu'il existait un pic de suicides au printemps chez les hommes et deux pics au printemps et en automne chez les femmes. Une étude a montré que chez des patients souffrant de dépression, la saisonnalité de la sévérité des symptômes dépressifs était corrélée positivement aux taux de suicide (59). Le caractère saisonnier des variations de l'humeur apparaît plus important dans la population générale féminine, et par conséquent, pourrait être en lien avec le pic supplémentaire de suicides en automne (60,61). En s'intéressant à la symptomatologie dans les troubles dépressifs unipolaires et bipolaires, il a été constaté des différences au niveau des tableaux dépressifs survenant l'été ou l'hiver, ce qui a permis d'identifier un sous-type particulier appelé Trouble Affectif Saisonnier (TAS) (62,63). Le TAS se caractérise par une variation régulière et récurrente de symptômes dépressifs atypiques tels qu'une hyperphagie pour les glucides, une prise de poids et une hypersomnie, en fonction des saisons avec un pic en automne-hiver et une chute au printemps (64,65). Il touche jusqu'à 6% de la population générale et particulièrement les femmes jeunes (60,66). Cependant, le pic principal de suicides survient au printemps alors que les pics de symptômes dépressifs chez des patients souffrant de TAS surviennent en automne-hiver, ce qui tend à suggérer que la saisonnalité de la symptomatologie dépressive n'explique qu'en partie la saisonnalité du suicide.

L'alternance jour-nuit et les variations climatiques semblent également déterminer les fluctuations annuelles de suicides via l'implication de facteurs environnementaux physiques (température ambiante, taux d'ensoleillement, niveau d'humidité), chimiques (polluants) et biologiques (virus, bactéries, parasites) (67).

En effet, à la fois dans l'hémisphère Nord et dans l'hémisphère Sud, le pic de suicides en été est corrélé positivement avec la moyenne du temps d'ensoleillement durant ces mois (68). Des auteurs se sont intéressés aux variations du pic de suicides au printemps à travers 28 pays entre 1960 et 1980 (69). Leurs résultats suggèrent que la latitude géographique, associant des facteurs bioclimatiques et sociodémographiques, a une influence importante dans la saisonnalité du suicide.

De façon complémentaire à l'impact du climat, le caractère saisonnier de l'expression de certains biomarqueurs semble avoir un retentissement sur la saisonnalité du suicide (cf. Figure 4 (70)).

Ainsi, la sérotonine est un neurotransmetteur du système nerveux central dont la sécrétion au niveau du noyau supra-chiasmatique est impliquée dans la régulation des rythmes circadiens et de l'humeur. Des études de génétique ont démontré l'implication possible du système sérotoninergique dans les comportements suicidaires (71–73), et une récente étude a montré que le risque suicidaire était majoré lors de périodes avec haut niveau d'ensoleillement chez des patients traités par antidépresseurs de type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (74). De même, une récente étude d'imagerie cérébrale a mis en évidence que les variations saisonnières de la liaison au transporteur de la sérotonine (5-HTT BPND), au niveau du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur, étaient plus élevées chez les personnes souffrant de TAS (75). Des données d'études post-mortem de patients décédés par suicide montrent un taux important de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> cérébraux au niveau du cortex préfrontal (76). Il a également été démontré que l'altération de la régulation des neurones sérotoninergiques au niveau du noyau raphé médian aurait une implication dans la psychopathologie de patients souffrant de dépression unipolaire et de suicide (77).

La mélatonine, neuro-hormone du sommeil, est un marqueur de phase dont la sécrétion circadienne montre un pic durant la nuit supprimé par la lumière du jour. Elle est impliquée dans la régulation de l'humeur et sa sécrétion semble altérée dans les TB, les dépressions unipolaires et le TAS (78). En effet, les taux de mélatonine apparaissent plus bas dans ces populations de patients, à l'origine d'une avance ou d'un retard de phase dans la sécrétion de mélatonine à l'origine d'un décalage du pic durant la nuit et par conséquent de troubles du sommeil associés (79). La luminothérapie a montré un intérêt particulier dans l'amélioration de la symptomatologie dans les TB et dans les TAS grâce à la suppression du pic de mélatonine et à la resynchronisation des rythmes circadiens (80). Une étude a également montré que l'administration de mélatonine chez les patients souffrant de TB avec insomnie résistante permettait d'allonger la durée de sommeil et de diminuer les symptômes maniaques (81).

Le cortisol est une hormone stéroïde sécrétée par les glandes surrénales sous contrôle hypophysaire, dont la sécrétion circadienne montre un pic maximal le matin entre 6h et 8h, puis décroît au cours de la journée pour être quasi nulle en milieu de nuit. Une récente étude menée chez des patients souffrant de TAS en comparaison à des sujets contrôles a montré une altération de la sécrétion de cortisol avec une réponse diminuée au moment de l'éveil durant les mois d'hiver (82).

Figure 4 : Les différents facteurs influençant la saisonnalité du suicide (figure adaptée de Benard et al.)



### **3. Les rythmes circadiens et le suicide**

#### **a) *Distribution circadienne du suicide***

Depuis de nombreuses années, il est constaté qu'une asynchronie des rythmes circadiens avec des difficultés à s'adapter aux décalages de phase serait en lien avec des conduites suicidaires et pourrait notamment expliquer les états pré-suicidaires (83). Concernant les TS, des analyses d'évaluation subjective des rythmes circadiens dans des études post-mortem ont permis de montrer des variations circadiennes avec des taux de TS plus élevés en fin d'après-midi et le soir mais avec un degré de sévérité plus important le matin (25,84). En ce qui concerne la distribution journalière des suicides aboutis, il existe des taux élevés en fin de matinée (8h-11h) chez les personnes de plus de 65 ans, en milieu de journée pour les 25-44 ans, et en fin de journée (16h-19h) pour les 14-24 ans, avec une diminution globale des taux en fin de soirée (23h-03h) (25).

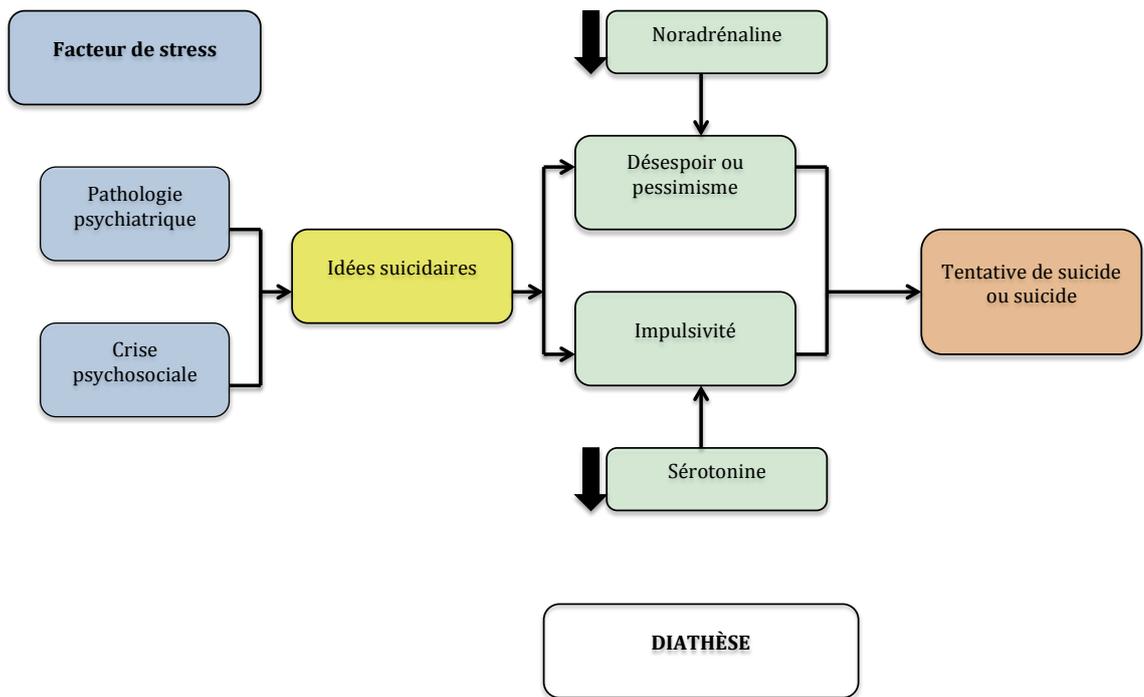
Une récente revue de la littérature s'est intéressée aux taux de décès par suicide survenant la nuit (85). Les auteurs ont constaté que les suicides survenaient principalement la journée entre 10h et 14h, mais que 10% des suicides se produisaient la nuit. En retenant le rapport de temps d'éveil le jour ou la nuit, ils ont mis en évidence un taux maximum de suicide entre 2h et 2h59. Ainsi, d'après les résultats de cette revue de la littérature, le fait d'être réveillé la nuit serait un facteur de risque de décès par suicide.

## ***b) Hypothèses neurobiologiques et génétiques***

L'implication du cortisol dans la régulation des rythmes circadiens est bien connue et des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien semblent prédictifs de comportements suicidaires (86). Cette vulnérabilité semblerait provenir d'altérations épigénétiques. En effet, chez des personnes suicidées et ayant un antécédent de traumatisme dans l'enfance, il a été constaté une méthylation plus élevée du promoteur du gène NR3C1, qui encode pour le récepteur aux glucocorticoïdes (87). De même, chez des personnes suicidaires, il existerait une diminution du taux de récepteurs aux glucocorticoïdes impliqués dans la réponse au stress ainsi qu'un affaiblissement des capacités à supprimer le cortisol après une injection de dexaméthasone (87,88). Dans la population adolescente, il a été démontré que les idées et conduites suicidaires étaient en lien avec une hypersécrétion de cortisol au moment de l'endormissement et qu'une hypersécrétion épisodique de cortisol chez des adolescents déprimés serait un marqueur biologique prédictif à 6 mois de conduites suicidaires (89,90). Ainsi, la réponse altérée du cortisol au stress pourrait être un endophénotype du suicide et le cortisol apparaît être un biomarqueur prédictif d'idées ou de conduites suicidaires chez les adolescents.

Par ailleurs, le contrôle cognitif fronto-basal pourrait faire le lien entre un dysfonctionnement des axes sérotoninergiques au niveau des cortex préfrontaux médians et latéraux et le suicide (91). Un modèle de diathèse de réponse au stress montre que lorsqu'il existe des idées suicidaires, la diminution de la noradrénaline et de la sérotonine est associée au passage à l'acte suicidaire par majoration du sentiment de désespoir et de l'impulsivité (cf. Figure 5).

Figure 5 : Modèle de diathèse de réponse au stress dans les idées et comportements suicidaires (figure adaptée de Mann)



L'hippocampe est une structure cérébrale impliquée dans la mémoire au long cours qui présente une rythmicité circadienne dans les processus de consolidation de la mémoire (92). Une récente étude avait pour objectif d'étudier le volume hippocampique chez des patients souffrant de dépression unipolaire (93). Les auteurs ont retrouvé un volume hippocampique diminué chez les patients avec antécédent de TS. Les résultats étaient indépendants des facteurs sociodémographiques ou des symptômes dépressifs, et retrouvés principalement pour les TS récentes (93).

Sur le plan génétique, une récente revue de la littérature a synthétisé l'impact de gènes circadiens dans la vulnérabilité au suicide (94). Les auteurs ont pu objectiver l'implication de gènes du système sérotoninergique et du Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). En effet, l'implication du système sérotoninergique a fait l'objet de nombreuses études, et l'action spécifique de certains gènes dans les conduites suicidaires a pu être mise en évidence (95,96). De même, des altérations du BDNF semblent être prédictives de suicide. Chez des patients présentant des symptômes dépressifs avec risque suicidaire élevé, il a été observé une diminution des taux de BDNF dans les hippocampes et les cortex préfrontaux ainsi que dans les taux sanguins (97–99). Une récente méta-analyse sur la génétique du BDNF suggère que le génotype MET (Val66Met) est associée au suicide (100). Au niveau épigénétique, les statuts de méthylation du BDNF pourraient être un facteur prédictif de TS ainsi qu'un facteur clinique de non-réponse au traitement avec persistance d'idées suicidaires chez des patients souffrant de dépression (101). Le BDNF suit une rythmicité circadienne notamment au niveau des hippocampes, et il est plausible de penser que le BDNF pourrait être un marqueur indirect de la rythmicité circadienne ou infradienne du suicide (102).

#### **4. Perturbations du sommeil et suicide**

##### ***a) Anomalies spécifiques : clinique, polysomnographie et actigraphie***

Les troubles du sommeil et les changements d'habitudes du sommeil corréleront positivement avec la présence d'idées suicidaires, avec les taux de TS et de suicides aboutis, et également avec la présence de symptômes dépressifs. De nombreuses études se sont intéressées au sommeil de patients souffrant de dépression, et ont montré que les patients suicidaires avaient des anomalies de type insomnie ou hypersomnie, qualité subjective de sommeil altérée et cauchemars (103,104). En effet, des liens entre anomalies spécifiques du sommeil et risque suicidaire chez des patients souffrant de dépression unipolaire ont été retrouvés, notamment une association entre insomnie et suicide dans l'année (105). Une récente méta-analyse de 40 études a objectivé que toute perturbation du sommeil était associée à une majoration du risque d'idées suicidaires, de TS et de suicides aboutis avec un risque relatif de  $RR = 2.79$  (IC 95% 2.44-3.19) (106). Les associations retrouvées entre les variables sommeil et suicide n'étaient pas modérées par la présence de symptômes dépressifs. Ces résultats coïncident avec une récente revue de la littérature incluant 18 études et précisant que les troubles du sommeil, notamment insomnie, cauchemars et qualité du sommeil altérée, apparaissent être de véritables facteurs de risque de conduites suicidaires indépendants de la symptomatologie dépressive (107).

La présence d'insomnie est très fréquente chez les patients souffrant de dépression, et pourrait être un facteur de risque suicidaire aigu dans cette population car les symptômes d'insomnie semblent précéder la symptomatologie dépressive (108,109). Les associations entre troubles du sommeil de type insomnie et risque suicidaire semble varier selon les âges.

En effet, chez les adolescents, la présence d'insomnie est un facteur de risque élevé de conduites suicidaires (110). Une étude a montré que des jeunes entre 7 et 17 ans souffrant de dépression avec idées suicidaires avaient plus d'insomnies en comparaison à des jeunes avec dépression et sans idées suicidaires (111). Chez les plus de 65 ans, les insomnies apparaissent comme un facteur prédictif d'idées suicidaires, indépendamment de la présence ou non de cauchemars, et semblent être nuancées par la symptomatologie dépressive (112).

La présence de cauchemars a largement été retrouvée chez des patients souffrant de dépression suicidaires et non suicidaires (113). En effet, les cauchemars apparaissent être un facteur prédictif de suicide puisque le risque de décès par suicide est majoré de 57% chez les personnes faisant des cauchemars occasionnels et de 107% chez les personnes faisant des cauchemars fréquents, en comparaison à des personnes ne faisant pas de cauchemars (113). Une étude réalisée chez des adolescents a montré que la présence de cauchemars associée au risque suicidaire était indépendante de toute pathologie psychiatrique (dépression, anxiété chronique, et état de stress post-traumatique) (108). Une équipe a montré que la présence de cauchemars était liée à la gravité de la TS et au risque de future TS (114,115). Plusieurs études se sont donc intéressées à la présence de cauchemars dans la

vulnérabilité au suicide. Certaines études ne montrent aucun lien entre cauchemars, insomnie et risque suicidaire, mais d'autres études suggèrent que les cauchemars sont des modérateurs d'insomnie chez des patients suicidaires souffrant de dépression (116). De plus, l'implication des processus de régulation de l'humeur durant le sommeil paradoxal ainsi que le contenu des rêves dans les conduites suicidaires chez des patients souffrant de dépression a déjà été démontrée (117,118).

Une récente étude a montré que les durées respectives des insomnies et des cauchemars étaient des facteurs de risque suicidaire importants et indépendants de tout trouble psychiatrique (119). En effet, les auteurs suggèrent que ne pas traiter les cauchemars augmentent la durée de ceux-ci ce qui majore le risque de suicide sur les scores de SBQ-R (*Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised*), auto-questionnaire ciblant les idées suicidaires anciennes et récentes, et le risque de conduites suicidaires à venir.

Une revue de la littérature récente a mis en évidence que le temps d'éveil nocturne était un facteur de risque prédictif de suicide (85). Les auteurs montrent que la privation de sommeil est associée à une altération des fonctions exécutives, à des dysfonctions émotionnelles et à une hypoactivité du cortex préfrontal. Ils émettent différentes hypothèses autour de la question « pourquoi être éveillé la nuit contribue au risque suicidaire ? ». En premier lieu, il existerait des consommations d'alcool et d'autres substances augmentées, des relations sociales réduites, et un accès facilité aux armes. Puis, les insomnies et les cauchemars sont associés à une majoration du sentiment de désespoir, d'isolement et de détresse. Enfin, le fait d'être éveillé la nuit n'est pas un phénomène biologique chez l'être humain et serait le résultat d'une

diminution de l'activité du lobe frontal. Ces résultats ont été retrouvés chez des patients ayant des idées et des comportements suicidaires durant la nuit, et ont pu être également retrouvés durant la journée (120).

La qualité subjective du sommeil semble également être altérée notamment chez des patients suicidaires souffrant de dépression et âgés de plus de 65 ans, en comparaison à des patients non suicidaires (121).

Lors de l'évaluation polysomnographique, des anomalies spécifiques du sommeil lent ont été retrouvées chez des patients souffrant de dépression avec antécédent de TS en comparaison à des patients souffrant de dépression sans antécédent de TS (122). Il s'agit d'une moins bonne qualité du sommeil, d'une augmentation de la latence d'endormissement, et d'une diminution de l'amplitude des ondes lentes en sommeil lent profond. Des anomalies du sommeil paradoxal ont également été mises en évidence chez des patients suicidaires souffrant de dépression en comparaison à des patients non-suicidaires. Il s'agit d'une diminution de la latence du sommeil paradoxal, d'une augmentation de la durée du sommeil paradoxal, et d'une qualité des rêves altérée (118). Une étude s'est particulièrement intéressée au sommeil paradoxal dans la symptomatologie dépressive, et les auteurs supposent qu'une dysrégulation émotionnelle durant le sommeil serait à l'origine de conduites suicidaires (117). En effet, l'augmentation du temps de sommeil paradoxal sur le temps de sommeil total a été retrouvée chez des adolescents et pourrait être en lien avec des conduites suicidaires (123). Dans cette idée, une récente étude a montré que les idées suicidaires chez des patients souffrant de dépression ou de TB étaient associées à une diminution du sommeil paradoxal et une majoration du temps de veille la nuit,

indépendamment de la gravité des symptômes dépressifs. (124). De même, une récente étude a analysé en polysomnographie le sommeil de patients souffrant de dépression unipolaire ou bipolaire, et les auteurs montrent que les réveils précoces dès 4h du matin sont associés à une majoration des idées suicidaires le jour suivant. (125). Ainsi, il semblerait donc qu'une interruption du sommeil et que la durée passée éveillée la nuit, principalement sur le petit matin, soient des potentiels indicateurs d'idées suicidaires (125).

L'actigraphie a également été utilisée comme outil d'évaluation écologique des rythmes veille/sommeil pour mettre en évidence des associations éventuelles entre les idées suicidaires et l'activité psychomotrice de patients souffrant de dépression unipolaire ou de TB (126). Les auteurs ont montré que l'index de vulnérabilité, modélisé d'après plusieurs échelles de temps et d'amplitude des rythmes circadiens, était inversement corrélé aux idées suicidaires et qu'il permettait de différencier les groupes dépression unipolaire et dépression bipolaire. L'intention d'objectiver par l'actigraphie les troubles du sommeil et des rythmes circadiens dans les TB et les dépressions unipolaires apparaît essentielle puisqu'ils sont de véritables facteurs de risque d'apparition, d'exacerbation ou de rechute, et qu'ils ont une valeur pronostique par leur influence sur les conduites suicidaires dans ces populations (127). En effet, dans la dépression unipolaire, l'actigraphie met en évidence une diminution de l'activité globale, une réduction de l'amplitude des mouvements et une avance de phase circadienne (128). Une récente revue de la littérature de neuf études d'actigraphie dans les TB montre que les patients souffrant de TB en rémission ont une plus grande latence d'endormissement, une durée de sommeil plus importante, des éveils nocturnes plus nombreux et une efficacité du sommeil diminuée, en comparaison à

des sujets contrôles (36). Ces résultats laissent penser que les patients avec TB seraient plus à risque de conduites suicidaires puisque des éléments cliniques à risque suicidaire ont été objectivés, à savoir un temps éveillé la nuit plus important et un sommeil de moins bonne qualité. Dans cette idée, un auteur japonais a constaté que dans son pays les taux de suicide augmentaient chaque année et que la majorité de la population dormait peu la nuit (129). Il souligne dans une revue de la littérature, l'importance de développer des études combinant l'actigraphie et des mesures cérébrales de sérotonine, afin de mettre en évidence de façon objective les liens existants entre le manque de sommeil, les taux de suicide et les taux de sérotonine. Par ailleurs, des auteurs ont montré l'intérêt de l'actigraphie dans l'évaluation de l'efficacité des traitements ciblant le sommeil et les rythmes circadiens dans les TB et la dépression unipolaire (130).

### ***b) Thérapies centrées sur le sommeil***

Des anomalies du sommeil et des rythmes circadiens ont été constatées dans les TAS, les TB ou les syndromes dépressifs (131). Grâce à la polysomnographie, il a été objectivé que des altérations dans l'alternance des cycles veille/sommeil ainsi que dans l'architecture propre du sommeil, étaient en lien avec la sévérité de la symptomatologie, la résistance aux traitements antidépresseurs et le risque suicidaire (132).

Les chronothérapies regroupent la lumbinothérapie, la privation de sommeil, la « dark-therapy » et les traitements à base de mélatonine. Elles permettent de resynchroniser les rythmes biologiques chez les patients souffrant de troubles

psychiatriques, notamment les troubles de l'humeur (133). Une récente étude a montré que l'adjonction de trois chronothérapies (privation totale de sommeil, luminothérapie et sommeil en avance de phase) chez des patients suicidaires souffrant de dépression, pouvait avoir un rapide effet sur la stabilisation thymique et la disparition des idées suicidaires (134).

En effet, la luminothérapie est le traitement de choix des TAS. Les patients doivent être exposés durant les mois d'hiver à une lumière entre 2000 et 10000 lux pendant 20-30 minutes tous les jours (135,136).

Par l'avance de phase réalisée avec ce traitement, les symptômes du TAS sont alors améliorés et le nombre de suicides apparaît diminué. La luminothérapie a également montré son efficacité dans les TB, les dépressions chroniques, les dépressions prémenstruelles et les altérations du rythme veille/sommeil ainsi que dans l'amélioration des symptômes suicidaires (137,138).

### **C. Discussion des résultats**

En résumé (cf. Figure 6 (70)), les données de la littérature scientifique actuelle montrent clairement l'existence d'une saisonnalité du suicide avec un pic majeur au printemps, principalement chez les hommes, les sujets âgés et pour les suicides dits « violents », ainsi qu'un pic moins important en automne, qui semble corrélérer aux symptômes dépressifs chez les femmes (139). Les mécanismes physiopathologiques de l'influence des saisons sur le suicide ne sont que partiellement compris et impliquent à la fois des facteurs environnementaux, sociodémographiques et neurobiologiques avec les sécrétions circadiennes et saisonnières de la sérotonine, de

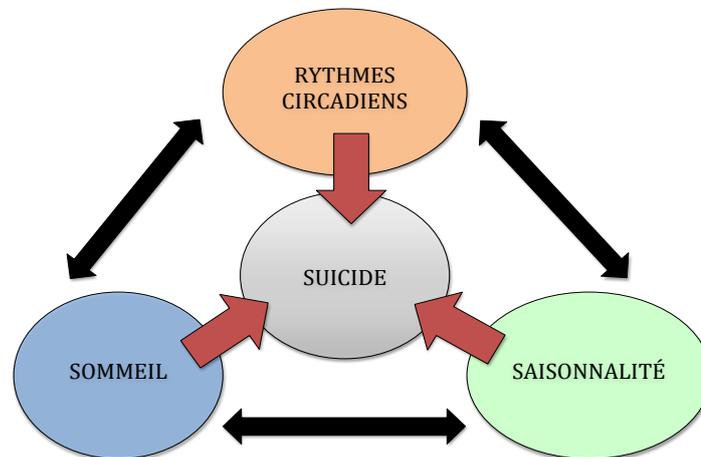
la mélatonine et du cortisol. Une hypothèse serait que l'exposition solaire via son effet sur la sécrétion de sérotonine, de mélatonine et de cortisol influencerait le risque suicidaire chez des patients souffrant de TB ou de TAS.

En ce qui concerne les rythmes circadiens, les arguments scientifiques sont en faveur d'hypothèses selon lesquelles il existerait des biomarqueurs biologiques, et des structures cérébrales, impliqués dans la vulnérabilité aux conduites suicidaires, et que l'influence de facteurs génétiques et environnementaux conduirait au passage à l'acte suicidaire.

Enfin, les troubles du sommeil sont plus fréquents chez les personnes suicidaires que non-suicidaires qu'il existe ou non une pathologie psychiatrique sous-jacente. Ces altérations qualitatives et quantitatives du sommeil sont largement retrouvées chez les patients suicidaires souffrant de dépression, unipolaire ou bipolaire, par rapport à des patients non-suicidaires. Cependant, la relation entre insomnie et conduites suicidaires semble inhérente aux symptômes dépressifs présents ou sévères.

Ainsi, les insomnies, les cauchemars et la période de veille prolongée apparaissent comme des signes cliniques d'alerte et prédictifs du risque suicidaire chez des personnes avec ou sans symptomatologie dépressive, et ses symptômes peuvent donc être des cibles thérapeutiques intéressantes pour la prévention du suicide (132).

Figure 6 : Influence et interactions des saisons, du sommeil et des rythmes circadiens dans la vulnérabilité au suicide (figure adaptée de Benard et al.)



Selon le modèle présenté dans la Figure 5, la diminution de la noradrénaline et de la sérotonine est associée au passage à l'acte suicidaire par le biais d'une altération de réponse à un événement dit « stressant ». Cette diminution de la synthèse de sérotonine est également à l'origine d'une période de veille prolongée ce qui permet d'expliquer l'impact des anomalies de la neurotransmission sérotoninergique dans les troubles circadiens et du sommeil, et le suicide (140). Ainsi, une piste thérapeutique intéressante pour les personnes suicidaires avec troubles du sommeil, est la désensibilisation des récepteurs sérotoninergiques par une privation de sommeil, ce qui permet de resynchroniser les rythmes circadiens.

Par ailleurs, le rôle de la mélatonine dans les variations physiologiques et comportementales saisonnières de nombreuses espèces a largement été démontré (141). En effet, la mélatonine est le biomarqueur principal responsable des variations saisonnières dans le TAS et les TB avec des modifications dans les taux et les

moments de la sécrétion de la mélatonine (79). De même, l'implication de la mélatonine dans l'efficacité des thérapeutiques ciblées sur le sommeil dans ces populations de patients a également été reconnue (79). Dans le TAS, la durée nocturne de la sécrétion de mélatonine est plus importante en hiver qu'en été ( $p < 0,001$ ), en comparaison à des sujets sains chez qui aucune différence n'a été constatée ( $p = 0,5$ ) (142). Les auteurs ont également démontré que les patients souffrant de TAS avaient des taux diurnes plus importants de mélatonine et un retard de phase des rythmes circadiens durant les mois d'hiver. Ainsi, ces données confirment que l'efficacité de la photothérapie dans le TAS est probablement liée à l'avance de phase induite (136).

Dans les TB, la sécrétion de mélatonine apparaît diminuée lors des épisodes dépressifs, augmentée lors des épisodes maniaques et identique à la population générale lors des phases de rémission (143).

Ainsi, les taux de mélatonine peuvent être considérés à la fois comme des biomarqueurs « états » et « traits » dans les TB. Dans cette idée, une étude a montré que l'adjonction de mélatonine au traitement thymorégulateur chez des patients en phase maniaque avec insomnies résistantes permettait d'augmenter la durée de sommeil et d'améliorer les symptômes aigus (81).

Cependant, il est important de prendre certaines précautions pour interpréter ces résultats de la littérature scientifique actuelle. Tout d'abord, les définitions du suicide, des TS, des idées suicidaires et des conduites suicidaires sont hétérogènes dans les publications et ne permettent donc pas d'être exhaustif dans la répartition des groupes de patients suicidaires et non suicidaires.

En ce qui concerne la répartition circadienne des suicides, l'horaire pris en compte dans les analyses est celui du décès et non celui du passage à l'acte. Ainsi, la concordance est augmentée pour les suicides « rapides » avec des moyens « violents » de suicide qui ont par définition un important potentiel létal (pendaison, arme à feu, défenestration, accident crash etc.). Par ailleurs, les facteurs sociaux et les habitudes de vie se modifient en fonction de l'âge. Ainsi la distribution des taux de suicide en fonction de l'âge suit probablement la phase d'activités moyenne en fonction des tranches d'âge, et ces données peuvent également être en lien avec la symptomatologie dépressive qui est maximale le matin et décroît au cours de la journée (5). Ces deux points apparaissent être de possibles biais dans l'évaluation des rythmes circadiens du suicide.

Enfin, le genre reste un facteur de confusion probable car il est reconnu que les suicides surviennent plus fréquemment chez les hommes, mais que les femmes tentent plus de se suicider sur la vie entière (2).

#### **D. Conclusion**

Il existe une influence des saisons, des rythmes circadiens et du sommeil sur les conduites suicidaires. Une meilleure identification des perturbations de ces biomarqueurs associés à la vulnérabilité au suicide permettrait i) de mieux comprendre la physiopathologie dans les conduites suicidaires, ii) d'améliorer le dépistage des sujets à risque, iii) de mieux prévenir le passage à l'acte suicidaire, et iv) in fine, de réduire la morbi-mortalité par suicide. Ces objectifs de mettre en évidence des facteurs de risque personnels de suicide s'intègrent dans une démarche de soins qui vise à proposer une médecine plus personnalisée et plus efficiente.

### **III. TRAVAIL EXPÉRIMENTAL : SOMMEIL, RYTHMES CIRCADIENS ET VULNÉRABILITÉ AUX TENTATIVES DE SUICIDE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES**

#### **A. Introduction**

Cette partie a pour objectif de renforcer les données concernant l'influence des saisons, des rythmes circadiens et du sommeil sur le suicide, par le biais d'un travail expérimental chez des patients souffrant de TB. En effet, les TB sont fréquents en population générale, et sont très souvent associés à des perturbations du sommeil. Une récente étude a montré que des troubles du sommeil étaient présents chez environ 70% de personnes souffrant de TB contre presque 40% de personnes sans TB (144). Les auteurs ont également souligné que les troubles du sommeil étaient fortement associés aux idées et comportements suicidaires indépendamment de la symptomatologie dépressive.

Les TB sont des pathologies du cerveau sévères et fréquentes. Comme vu en introduction de la première partie, les TB affectent entre 1 et 4% de la population générale mondiale pour ses formes typiques (sous-types I ou II), et jusque 10% de la population mondiale dans ses formes moins typiques (7). Les TB se caractérisent par l'alternance de variations pathologiques de l'humeur et de l'énergie qui sont diminuées lors des épisodes « dépressifs », ou augmentées lors des épisodes « maniaques » ou « hypomaniaques » selon l'intensité de la symptomatologie. Ces récurrences thymiques sont entrecoupées de phases de rémission, dites « normothymiques », durant lesquelles il peut persister une symptomatologie résiduelle avec, par exemple, des altérations des fonctions cognitives, du sommeil, des rythmes circadiens et des systèmes immuno-inflammatoire, métabolique, et neurophysiologique (5,145).

D'après l'OMS, les TB font partie des dix maladies les plus invalidantes, et les patients en souffrant ont une espérance de vie diminuée d'environ 10 ans en moyenne (8,146). Le mauvais pronostic de ces maladies est fortement lié au taux élevé de suicide chez ces patients avec un risque de 20 à 30 fois supérieur qu'en population générale (10). En effet, sur la vie entière, presque 20% des personnes 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 (147). Ainsi, une meilleure identification des marqueurs des TB associés au suicide est attendue afin de mieux dépister les patients à risque et de mieux les traiter.

Le sommeil et les rythmes circadiens sont parmi les biomarqueurs qui ont bénéficié d'un intérêt tout particulier dans les TB. En effet, il a largement été démontré qu'il existait des anomalies des rythmes circadiens et du sommeil associées aux TB (12,14). Ces anomalies sont présentes au cours des phases aiguës (dépressives et maniaques), et certaines persistent en période de rémission, ce qui justifie de les qualifier d'anomalies « traits » des TB (36). Les anomalies du sommeil sont bien connues lors des phases dépressives (insomnie de type réveils nocturnes multiples ou difficultés d'endormissement, ou hypersomnie >10h, diminution de l'efficacité du sommeil) et maniaques (insomnie, réduction du besoin de sommeil, absence de fatigue diurne, hypersthénie) (145). En ce qui concerne les anomalies traits, les patients souffrant de TB, comparés à des personnes sans TB, ont un rythme moins régulier dans les activités quotidiennes et ont une plus grande variabilité de leur durée de sommeil (148). De plus, en s'intéressant aux chronotypes (préférence de phase matinale ou vespérale), il a été mis en évidence que les patients souffrant de TB avaient un profil plus vespéral (ou « du soir ») que des sujets témoins sans TB (149).

L'étude des chronotypes est intéressante car ceux-ci corrèlent avec de nombreux paramètres endogènes tels que la température corporelle, les sécrétions de sérotonine, de mélatonine et de cortisol, l'expression des gènes circadiens, etc (150).

A ce titre, une diminution du pic nocturne de la sécrétion de mélatonine dans la sang ainsi que des gènes circadiens (*CLOCK*, *NPAS2*, *ARNTL1*, *NR1D1*, *PER3*, *RORB* and *CSNK1E*) ont été associés aux TB (151,152). Certaines de ces études ont fait le lien entre susceptibilité génétique et altérations cliniques du sommeil et des rythmes circadiens dans les TB. Ces associations génotype/phénotype ont notamment été retrouvées pour un variant du promoteur du gène *ASMT* (*acetylserotonin O-methyltransferase*), codant pour la seconde des deux enzymes impliquées dans la synthèse de la mélatonine, et qui est associée à un sommeil de moins bonne qualité évaluée objectivement par actigraphie (153). Des variants des gènes circadiens *TIMELESS* et *RORA* associés aux TB ont également été associés à des altérations des rythmes circadiens, à savoir le variant rs774045 de *TIMELESS* avec un caractère languide des rythmes (i.e. une inertie du sommeil) ainsi qu'un un profil plus vespéral, et le variant rs782931 de *RORA* avec un profil moins flexible des rythmes de vie (154).

De plus, des troubles spécifiques du sommeil ont été largement reconnus chez les patients souffrant de TB en période de rémission, ceci de manière subjective et également objective avec l'aide de l'actigraphie (36,155).

L'actigraphie est un outil médical permettant d'évaluer le sommeil et les rythmes circadiens en mesurant l'activité en continu d'une personne dans des conditions écologiques de jour et de nuit (156).

Une méta-analyse récente des études d'actigraphie en population avec TB en rémission démontrait une augmentation de la latence d'endormissement, une durée de sommeil allongée, des réveils nocturnes plus nombreux, une plus grande fragmentation du sommeil, une variabilité inter-jour augmentée et une diminution de l'efficacité du sommeil (36). La validité des mesures actigraphiques de sommeil est attestée par une concordance d'environ 90% avec les paramètres mesurés en polysomnographie, examen de référence dans l'évaluation du sommeil (157,158).

Ces anomalies des rythmes biologiques sont aussi observées au niveau des rythmes infra-circadiens, tels que les rythmes saisonniers qui sont associés aux rechutes thymiques (159). En effet, il a été constaté que chez certains patients, l'effet des saisons a des conséquences dans l'expression clinique des TB, ce qui permet de définir un caractère saisonnier des épisodes thymiques des TB qui suit des variations cycliques prévisibles selon la période de l'année (13). Par ailleurs, l'effet des saisons chez les patients souffrant de TB de type I semble également associée aux antécédents de tentatives de suicide (TS) (160).

La première partie de ce travail de thèse souligne que de nombreuses données de la littérature scientifique montrent l'existence de liens entre la vulnérabilité aux TS et les anomalies du sommeil et des rythmes biologiques. En population générale, il a été observé un effet des saisons sur la mortalité par suicide par l'influence de variations biologiques et climatiques (161). On retrouve ainsi un pic principal de suicides au printemps ainsi qu'un second pic moins important en automne associé aux symptômes dépressifs (70). La mortalité par suicide varie également avec la luminosité, et donc avec la photopériode (cycles jour/nuit) (162,163).

Une distribution journalière des suicides aboutis en fonction de l'âge a ainsi été reconnue, et une variabilité journalière a été observée pour les TS (70). Les idées et les comportements suicidaires sont également associés à des troubles spécifiques du sommeil tels que insomnie, cauchemars et éveils nocturnes, de façon indépendante à toute symptomatologie dépressive (107). L'asynchronie des rythmes circadiens et des troubles spécifiques du sommeil contribue à des états pré-suicidaires (83).

Ainsi, l'ensemble de ces données suggère qu'il existe un lien entre des anomalies spécifiques des rythmes circadiens et du sommeil et la vulnérabilité aux TS dans les TB. C'est dans ce contexte clinique et scientifique que l'idée est apparue de travailler sur l'identification de marqueurs traits associés au passage à l'acte suicidaire chez les patients souffrant de TB. Si ces marqueurs associés confirment leur caractère prédictif de la TS dans des études futures, l'identification de telles anomalies apparaît être une première étape cruciale pour une meilleure prévention du suicide dans le TB.

L'hypothèse de ce travail scientifique est donc que les patients souffrant de TB en rémission et ayant un antécédent de TS ont des anomalies « traits » spécifiques des rythmes circadiens et du sommeil. L'objectif est de caractériser dans une démarche exploratoire, de façon subjective et objective, des biomarqueurs des rythmes circadiens et du sommeil de patients souffrant de TB en rémission avec antécédent de TS, en comparant à un groupe de patients avec TB en rémission sans antécédent de TS, et à un groupe contrôle sain sans antécédent de TB ni de TS.

## **B. Méthode**

### **1. Plan expérimental**

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un protocole de recherche avec des objectifs plus larges intitulé « Etude GAN – Génétique, Actimétrie, Neuropsychologie des Troubles Bipolaires » étudiant 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 CPP Ile de France (IDRCB2008\_AO1465\_50 VI – Pitié Salpêtrière 118-08), du CCTIRS et de la CNIL.

Il s'agit d'une étude cas-témoins comparant deux groupes de sujets souffrant de TB de type I ou II, normothymiques, avec et sans antécédent de TS, et un groupe de sujets témoins sans antécédent de trouble psychiatrique. Les rythmes circadiens et le sommeil sont caractérisés à l'aide de mesures subjectives (auto-questionnaires) et d'une mesure objective (actigraphie de 21 jours).

## 2. Population et Échantillon

Dans la cohorte actuelle, les sujets 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.

Le diagnostic de TB I ou II a été posé selon les critères du DSM-IV [American Psychiatric Association, 1994] (164), et l'ensemble des patients devait être normothymiques (MADRS (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) < 10 et YMRS (*Young Mania Rating Scale*) < 8) depuis au moins 2 mois.

Les témoins ont été recrutés à l'Hôpital Lariboisière dans l'Unité de Recherche Clinique ainsi qu'à l'Hôpital Albert Chenevier à Créteil. Ils sont indemnes de pathologie psychiatrique (vérifiée avec la DIGS (*Diagnostic Interview for Genetic Studies*)), de conduite suicidaire et de trouble du sommeil.

Tous les participants sont majeurs et d'origine caucasienne. Les sujets occupant un travail posté ou ceux ayant été exposés à un décalage horaire dans les 15 jours précédents ont été exclus, de même que les sujets souffrant d'une dépendance actuelle à l'alcool ou à des stupéfiants. La co-prescription de psychotropes a été tolérée sans modification de posologie dans le mois précédent l'inclusion et durant l'étude.

### **3. Etapes expérimentales**

#### **a) *Evaluation clinique***

Tout d'abord durant cette première étape, l'information des participants sur le protocole permet de récupérer le formulaire de consentement signé. Ensuite, la vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion est réalisée ainsi que la confirmation du diagnostic de TB, de la phase de rémission et des antécédents de TS. Puis, l'explication de l'outil d'actigraphie et de l'agenda du sommeil est donnée à chaque participant. Et pour finir, une prise de sang est réalisée pour la banque d'ADN et de cellules (génotypage).

#### **b) *Evaluation par les Auto-Questionnaires***

Il s'agit d'une évaluation subjective de la qualité du sommeil et des rythmes circadiens. Les participants remplissent les questionnaires suivants à J0 et à J21 lors de la pose et du retour de l'actigraphe (Tableau 1) :

- le CSM (*Composite Scale of Morningness*) pour mesurer la préférence de phase
- le CTI (*Questionnaire de Typologie Circadienne*) pour évaluer la stabilité des habitudes de sommeil (score Flexibilité/Rigidité) et l'amplitude des rythmes circadiens (score Langueur/Vigueur)
- le PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*) permettant de mesurer la qualité du sommeil

- le *Questionnaire de Berlin* afin de dépister un Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil (ronflements, nombre d'apnées, durée des apnées, somnolence diurne, indice de masse corporelle, pression artérielle)
- le ISQ (*Insomnia Symptoms Questionnaire*) permettant de caractériser les différents types d'insomnie (difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, fatigue diurne, réveil précoce, anxiété anticipatoire avant d'aller se coucher)
- la ESS (*Epworth Sleepiness Scale*) pour évaluer la somnolence subjective lors d'activités ou de situations réalisées en journée.

Les deux auto-questionnaires circadiens (CSM et CTI) permettent ainsi l'évaluation des dimensions de chronotype et des dimensions de rigidité/langueur des rythmes. Un score total au CSM  $\leq 30$  indique que le sujet est plutôt « du soir », et un score  $\geq 45$  indique qu'il est plutôt « du matin ». Entre ces valeurs le sujet est dit « intermédiaire ». Concernant le CTI, plus le score F/R est élevé plus le sujet est flexible, c'est-à-dire qu'il a une facilité à s'adapter aux changements des rythmes circadiens, sans fatigue, au contraire d'un sujet « rigide » qui a plus de difficultés à dormir à des horaires inhabituels. Et pour le score L/V, plus il est élevé plus la personne est languide, on peut aussi parler d'inertie du sommeil, c'est-à-dire des difficultés à sortir de la phase « sommeil » pour passer à la phase « éveil ».

Tableau 1 : Résumé des Questionnaires utilisés à J0 et à J21

Questionnaires <i>Auto-Q (A) ou Hétéro-Q (H)</i>	Nombre d'items	Interprétation
MADRS (H)	10	Score 35-60 = dépression sévère 20-34 = dépression modérée 7-19 = dépression légère 0-6 = Euthymie
YMRS (H)	11	Score $\geq 21$ = manie 12-20 = hypomanie 0-11 = pas d'hypomanie
PSQI (A)	9	Score total $> 5$ = problèmes de sommeil Analyse possible par composantes (x7)
Berlin (A)	9	Sous-score divisé en 3 catégories Si 2 catégories positives = haut risque de syndrome d'apnée du sommeil
ISQ (A)	13	Grille de cotation d'un diagnostic d'insomnie Fonction de critères de sommeil, de fréquence et de durée
ESS (A)	8	Score $> 10$ = trouble de vigilance diurne Score $\leq 10$ = pas de trouble de somnolence
CSM (A)	13	Score $\leq 30$ = sujet du soir Score $\geq 45$ = sujet du matin
CTI (A)	11	FR : Score élevé = tendance à être flexible LV : score élevé = tendance à être languide

### **c) *Evaluation par l'Actigraphie***

L'actigraphie permet une évaluation objective des troubles du sommeil et des rythmes circadiens grâce à la mesure de la quantité de mouvements des sujets durant les périodes de veille et de sommeil sur une durée significative. Différents paramètres sont alors calculés grâce à l'interprétation du tracé actigraphique jour par jour (cf. Tableau 2 et Annexe ).

Tous les participants ont donc réalisé un enregistrement actigraphique 24h/24 en ambulatoire durant 21 jours. Pour cela, ils ont porté au poignet de la main non-dominante un actigraphe de type Actiwatch (AW-7, CamNtech®) pesant 10,5 grammes et se composant d'un accéléromètre (puce électronique) qui capte l'intensité et la quantité de chaque mouvement nuit et jour en fonction du temps sur cette période.

Cet enregistrement permet la collection de 21 cycles consécutifs d'une période de 24 heures par participant. Une période de « veille » comporte une suite d'époques (ou unités de temps) dont le niveau d'activité dépasse un seuil prédéfini. Une époque de une minute et un seuil de sensibilité « moyen » ont été décidés par défaut dans notre travail de recherche. C'est-à-dire que, sur une minute la moyenne des mouvements du sujet est calculée, et la somme de ces moyennes permet d'apprécier l'activité de la personne sur 24 heures.

Les participants devaient remplir un agenda du sommeil et appuyer sur le bouton pressoir le soir au moment du coucher et le matin au moment du lever, indiquant ainsi des marqueurs pour l'analyse du signal.

Le dépouillement des enregistrements compte d'abord l'exclusion manuelle du début du signal et/ou de la fin des enregistrements lorsque l'actigraphe n'avait pas été porté une journée entière, de manière à ne garder que des périodes de 24 heures. Ensuite, pour l'analyse du signal d'actigraphie, les marqueurs de coucher et de lever signalés par la personne ont été utilisés. Afin de corriger les marqueurs absents et/ou aberrants, l'agenda du sommeil a permis de vérifier l'ensemble des horaires de coucher, d'endormissement, de réveil et de lever. Enfin, les différents paramètres actigraphiques de sommeil et d'activité ont été déterminés grâce à l'algorithme automatique du programme *Actiwatch Activity & Sleep Analysis 7.28* de CamNtech Ltd®. De façon à s'assurer de la congruence entre la définition d'un intervalle de repos par l'algorithme et les horaires renseignés par le participant, une inspection visuelle finale a été réalisée par deux cotateurs entraînés (V Bénard & PA Geoffroy).

Tableau 2 : Résumé des paramètres mesurés en Actigraphie

<b>Paramètres mesurés</b>	Type	Interprétation
<b>Activité moyenne en périodes actives</b>	Activité	Moyenne d'activité diurne
<b>Latence d'endormissement</b>	Sommeil	Durée avant l'endormissement après le coucher
<b>Stabilité inter-jour de l'activité</b>	Variabilité	Stabilité de l'activité
<b>Temps passé au lit</b>	Sommeil	Temps passé au lit avec ou sans sommeil
<b>Durée des éveils nocturnes</b>	Sommeil	Temps passé éveillé
<b>Efficacité du sommeil</b>	Sommeil	Pourcentage de temps passé endormi dans le lit
<b>Index de fragmentation (= indicateur de non repos)</b>	Sommeil	Somme du pourcentage de temps passé en mouvement et de celui de phases immobiles de pas plus d'une minute
<b>Variabilité intra-jour de l'activité</b>	Variabilité	Variabilité journalière diurne
<b>Sommeil présumé</b>	Sommeil	Soustraction du temps passé au lit moins la latence d'endormissement
<b>Activité moyenne en périodes de sommeil</b>	Activité	Moyenne d'activité pendant le sommeil présumé
<b>Amplitude de l'activité</b>	Activité	Amplitude de l'activité sur une période donnée
<b>Début L5</b>	Activité	Début des 5 heures les moins actives
<b>Début M10</b>	Activité	Début des 10 heures les plus actives

#### 4. Analyse des données

Dans la mesure où de nombreuses variables étaient d'intérêt et qu'il apparaissait difficile de les hiérarchiser, nous proposons une analyse exploratoire des variables d'intérêt mesurées par auto-questionnaires et actigraphie en 3 étapes :

- *Étape 1* : Analyse univariée des facteurs socio-démographiques afin d'identifier de possibles facteurs d'ajustement
  
- *Étape 2* : Analyse de chaque variable d'intérêt des rythmes circadiens et de sommeil en comparant les 3 groupes, par régression logistique, afin d'ajuster sur les facteurs de confusion identifiés à l'étape 1
  
- *Étape 3* : Identification des variables d'intérêt qui différencient le mieux et de manière indépendante les patients avec antécédent de TS et sans antécédent de TS grâce à un modèle global final de régression logistique pas à pas descendant regroupant toutes les variables des rythmes circadiens et de sommeil sélectionnées lors de l'étape 2.

### a) **Critères de jugement**

Dans cette démarche exploratoire, les groupes TS, sans TS et contrôles seront comparés à l'aide d'un ensemble de variables des rythmes circadiens et du sommeil mesurées par auto-questionnaires et en actigraphie.

*En Actigraphie* : il s'agit du *temps passé au lit*, du *temps présumé de sommeil*, de *la durée des éveils nocturnes*, de *la latence d'endormissement*, de *l'efficacité du sommeil* qui est le temps de sommeil sur le temps passé au lit, de *l'amplitude de l'activité*, de *l'index de fragmentation du sommeil* qui permet de voir si le sommeil est agité ou non, de *la variabilité inter-jour* qui permet une évaluation de l'asynchronie des rythmes circadiens, du *début des 5h les moins actives* et du *début des 10h les plus actives*.

*Aux Auto-Questionnaires* : il s'agit de l'appréciation de la qualité globale du sommeil au PSQI, des dimensions de *vesperalité* au CSM, des dimensions de *stabilité F/R* et *d'amplitude L/V* au CTI, du score d'*insomnie* à l'ISQ et du niveau de vigilance diurne à l'ESS.

***b) Évaluation de la puissance conférée par les groupes et prise en compte du risque de 2e espèce :***

Il n'existe pas de données dans la littérature comparant des sujets souffrant de TB avec et sans antécédent de TS pour des caractéristiques circadiennes et de sommeil en actigraphie. Néanmoins, un précédent travail de mon équipe démontre que nous disposons d'une puissance de 84% pour mettre en évidence une différence de 3 points sur la mesure de l'efficacité du sommeil (%) mesurée en actigraphie (qui fait ici partie de nos critères de jugement) entre un groupe de patients (n=26) et de sujets contrôles (n=29) avec un test bilatéral et un seuil statistique à 0.05 (13).

Nous avons considéré que la transposition potentielle de ces données à notre étude et l'échantillon obtenu (n total=236, dont n=147 malades avec un groupe de patients avec antécédent de TS (TS, n=57) et un groupe de patients sans TS (NonTS, n=90), et un groupe de sujets contrôles sains (CS, n=89), nous permettaient d'estimer une puissance suffisante afin de mener cette étude exploratoire.

La multiplicité des tests statistiques, et donc le risque de faux-positifs, est à prendre en compte dans notre analyse qui doit être considérée comme exploratoire.

### **c) Analyse statistique**

La comparaison des groupes pour les données socio-démographiques a été réalisée à l'aide du test du Chi2 pour les variables nominales, du test de Student pour les variables suivant une loi normale (âge de la 1<sup>e</sup> TS), et le test de Mann-Whitney pour les variables ne respectant pas une loi normale (âge, âge de début de la maladie, nombres : d'épisodes totaux/dépressifs/maniaques/hypomaniaques/mixtes, nombre de TS, indice de masse corporelle, scores MADRS et YMRS). La normalité des variables continues a été évaluée par le test de Kolmogorov-Smirnov ainsi que par une inspection visuelle par histogrammes.

Chaque variable d'intérêt des rythmes circadiens et du sommeil a ensuite été comparée une à une entre les groupes à l'aide d'une analyse multivariée (régression logistique) réalisée avec ajustement sur l'âge, le sexe et les symptômes dépressifs résiduels (MADRS).

Enfin, un modèle multivarié global a été utilisé pour considérer l'ensemble des variables significatives (CSM, CTI LV, M10 onset, ISQ) et les facteurs de confusion (MADRS, âge et sexe), dans le but d'évaluer les variables retenues qui prédisaient le mieux les groupes avec et sans antécédent de TS chez les patients avec TB. Il s'agit d'un modèle de régression logistique pour réponse binaire avec un recul pas à pas conditionnel. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec le logiciel SPSS 23.0 et la valeur de  $p=0.05$  a été choisie comme seuil de significativité.

## **C. Résultats**

### **1. Population d'étude**

Les groupes TS et NonTS présentaient des différences pour le sexe, le nombre d'épisodes maniaques et mixtes, les antécédents familiaux de TS et la prescription de benzodiazépines (Tableau 3).

### **2. Analyse des variables subjectives des rythmes circadiens et de sommeil**

Les comparaisons des scores aux auto-questionnaires sont ajustées sur l'âge, le sexe et la MADRS pour les groupes TS vs CS et NonTS vs CS, et sur le sexe et la MADRS pour les groupes TS vs NonTS.

TS vs CS : Les comparaisons réalisées entre ces groupes permettent de confirmer la présence d'altérations du sommeil chez les personnes souffrant de TB par rapport aux sujets témoins (Tableau 4). En effet, les patients TS ont un sommeil globalement de plus mauvaise qualité et moins efficace (PSQI : $\beta=0,22$ ,  $p=0,018$ ), et font plus d'insomnie (ISQ : $\beta=2,080$ ,  $p=0,001$ ). De même, concernant les paramètres des rythmes circadiens, les patients TS ont une inertie du sommeil plus importante (CTI LV : $\beta=0,16$ ,  $p=0,006$ ) et des habitudes de sommeil plus rigides (CTI FR : $\beta=-0,15$ ,  $p=0,009$ ) que les sujets CS.

NonTS vs CS : Les patients NonTS sont également plus languides (CTI LV : $\beta=0,20$ ,  $p<0,0005$ ) et plus rigides (CTI FR : $\beta =-0,21$ ,  $p<0,0005$ ) que les sujets CS (Tableau 4).

TS vs NonTS : Nous observons que les patients TS ont un profil plus matinal (CSM : $\beta=0,048$ ,  $p=0,043$ ) et sont plus vigoureux (CTI LV : $\beta=-0,071$ ,  $p=0,042$ ) que les NonTS (Tableau 4).

### **3. Analyse des variables objectives des rythmes circadiens et de sommeil**

Certains participants n'ont pas pu réaliser cette analyse pour des raisons d'indisponibilité personnelle ou parce qu'ils ont porté des actigraphes dysfonctionnels pour lesquels l'extraction des signaux et des données était impossible (3 TB dont 2 NonTS et 1 TS, et 8 CS). Les comparaisons ont été réalisées après ajustement sur l'âge, le sexe et la MADRS pour TS vs CS et NonTS vs CS ; et sur le sexe et la MADRS pour TS vs NonTS.

TS vs CS : Aucune différence significative n'est observée entre ces groupes (Tableau 5).

NonTS vs CS : Les sujets NonTS passent plus de temps au lit ( $\beta=0,020$ ,  $p<0,0005$ ), ont un temps de sommeil allongé ( $\beta=0,023$ ,  $p<0,0005$ ) et un sommeil plus agité ( $\beta=0,016$ ,  $p=0,052$ ) (Tableau 5).

TS vs NonTS : Les patients TS commencent leur activité diurne plus tôt le matin que les NonTS, avec un début des 10 heures les plus actives plus précoce mesuré par la M10 onset ( $\beta=-0,244$ ,  $p=0,010$ ) (Tableau 5).

Tableau 3: Comparaison deux à deux pour les caractéristiques socio-démographiques des patients TB (n=147) avec antécédent de TS (TS n=57), sans antécédent de TS (NonTS n=90) et des sujets contrôles sains (CS n=89) (a données sur vie entière)

Données socio-démographiques	Populations			Comparaison TS vs NonTS		Comparaison TS vs CS		Comparaison NonTS vs CS	
	TS m ( $\pm \sigma$ ) n (%)	Non TS m ( $\pm \sigma$ ) n (%)	CS m ( $\pm \sigma$ ) n (%)	Khi2 t-student U-Mann-Whitney	p	Khi2 t-student U-Mann-Whitney	p	Khi2 t-student U-Mann-Whitney	p
Age (années)	47,24 ( $\pm 12,63$ )	44,77 ( $\pm 12,95$ )	39,66 ( $\pm 13,37$ )	2824,00	0,30	3298,50	<0,0005	4753,50	0,01
Sexe Femmes Hommes	41 (72%) 16 (28%)	49 (54%) 41 (46%)	46 (54%) 39 (46%)	4,49	0,03	4,56	0,033	<0,0005	0,97
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,41 ( $\pm 4,33$ )	25,68 ( $\pm 4,14$ )	24,46 ( $\pm 4,02$ )	2302,00	0,66	2681,50	0,20	4336,50	0,051
Type de TB Type I Type II	41 (72%) 16 (28%)	69 (77%) 20 (23%)	-	0,59	0,44	-	-	-	-
Age début (années)	25,80 ( $\pm 10,06$ )	26,05 ( $\pm 12,95$ )	-	2318,50	0,80	-	-	-	-
Nombre total d'épisodes Dépressifs Maniaques Hypomaniaques Mixtes	8,14 ( $\pm 5,95$ ) 6,10 ( $\pm 5,58$ ) 1,49 ( $\pm 2,17$ ) 6,39 ( $\pm 8,40$ ) 0,46 ( $\pm 0,50$ )	7,27 ( $\pm 4,60$ ) 4,96 ( $\pm 4,42$ ) 2,12 ( $\pm 2,33$ ) 3,99 ( $\pm 5,50$ ) 0,19 ( $\pm 0,39$ )	-	2136,50 2315,00 1703,00 1671,50 2650,00	0,70 0,24 0,023 0,53 0,001	-	-	-	-
Score MADRS J0 J21	2,49 ( $\pm 2,80$ ) 2,71 ( $\pm 3,54$ )	2,02 ( $\pm 2,14$ ) 2,17 ( $\pm 3,39$ )	0,24 ( $\pm 0,87$ ) 0,08 ( $\pm 0,38$ )	2568,00 2552,50	0,53 0,27	3628,50 2293,00	<0,0005 <0,0005	5682,50 3325,00	<0,0005 <0,0005
Score YMRS J0 J21	0,64 ( $\pm 1,32$ ) 0,66 ( $\pm 1,22$ )	0,77 ( $\pm 1,77$ ) 0,80 ( $\pm 1,71$ )	0,07 ( $\pm 0,34$ ) 0,04 ( $\pm 0,27$ )	2474,50 2335,00	0,76 0,27	2800,00 1829,00	<0,0005 <0,0005	4342,00 2744,00	0,001 <0,0005
Antécédent familial de TS	18 (35%)	16 (19%)	-	4,61	0,032	-	-	-	-
Tabac <sup>a</sup>	25 (44%)	35 (41%)	-	0,14	0,71	-	-	-	-
Alcool <sup>a</sup>	16 (29%)	21 (25%)	-	0,18	0,67	-	-	-	-
Antidépresseur	15 (27%)	24 (27%)	-	<0,0005	0,98	-	-	-	-
Benzodiazépine	11 (20%)	6 (7%)	-	5,53	0,019	-	-	-	-
Neuroleptique typique	9 (16%)	11 (12%)	-	0,40	0,53	-	-	-	-

Tableau 4: Régression logistique pour les variables subjectives des rythmes circadiens et de sommeil (Auto-Questionnaires (Auto-Q)) des patients TB (n=147) avec antécédent de TS (TS n=57) et sans antécédent de TS (NonTS n=90) et de sujets contrôles sains (CS n=89).

\*ajustement sur sexe et MADRS \*\* ajustement sur sexe, âge et MADRS

Auto-Q	Populations			Comparaison TS vs NonTS*		Comparaison TS vs CS**		Comparaison NonTS vs CS**	
	TS <i>m (± σ)</i> <i>n (%)</i>	NonTS <i>m (± σ)</i> <i>n (%)</i>	CS <i>m (± σ)</i> <i>n (%)</i>	<i>β</i>	<i>p</i>	<i>β</i>	<i>p</i>	<i>β</i>	<i>p</i>
PSQI J21	6,62 (±3,53)	5,64 (±3,37)	3,89 (±2,03)	0,071	0,20	0,22	<b>0,018</b>	0,13	0,095
CSM J21	38,15 (±8,16)	35,71 (±7,82)	34,73 (±7,02)	0,048	<b>0,043</b>	0,039	0,44	0,004	0,91
CTI J21 - LV	18,55 (±5,53)	19,76 (±5,36)	16,68 (±4,95)	0,071	<b>0,042</b>	0,16	<b>0,006</b>	0,20	<b>&lt;0,0005</b>
	11,60 (±4,68)	11,41 (±4,39)	14,34 (±4,37)	0,048	0,27	-0,15	<b>0,009</b>	-0,21	<b>&lt;0,0005</b>
- FR									
ISQ	22 (40%)	22 (25%)	6 (7%)	0,63	0,10	2,080	<b>0,001</b>	0,75	0,21
Berlin	13 (23%)	19 (22%)	5 (6%)	- 0,092	0,84	-0,46	0,58	0,67	0,28
ESS J0	8,38 (±4,36)	8,22 (±4,30)	7,51 (±3,28)	0,005	0,90	0,017	0,78	0,061	0,22

Tableau 5: Régressions logistiques pour les variables objectives des rythmes circadiens et de somme des patients avec TB (n=147) avec antécédent de TS (TS n=57) et sans antécédent de TS (NonTS n: contrôles sains (CS n=89)

\*ajustement sur sexe et MADRS \*\* ajustement sur sexe, âge et MADRS

Paramètres actigraphiques	Populations			Comparaison TS vs NonTS*		Comparaison TS vs CS**	
	TS m ( $\pm \sigma$ ) n (%)	NonTS m ( $\pm \sigma$ ) n (%)	CS m ( $\pm \sigma$ ) n (%)	$\beta$	p	$\beta$	p
Temps passé au lit (hh:min:sec)	08 :26 :06 ( $\pm 00 :55 :41$ )	08 :34 :13 ( $\pm 01 :03 :31$ )	08 :07 :02 ( $\pm 00 :45 :19$ )	<0,0005	0,17	<0,0005	0,12
Temps présumé de sommeil (hh:min:sec)	08 :04 :43 ( $\pm 00 :59 :27$ )	08 :10 :04 ( $\pm 01 :02 :52$ )	07 :44 :01 ( $\pm 00 :45 :50$ )	<0,0005	0,32	<0,0005	0,098
Durée éveils nocturnes (min)	51,40 ( $\pm 20,99$ )	56,78 ( $\pm 26,32$ )	49,70 ( $\pm 21,47$ )	-0,010	0,21	-0,003	0,73
Efficacité du sommeil (%)	84,97 ( $\pm 6,55$ )	83,89 ( $\pm 6,12$ )	85,26 ( $\pm 5,57$ )	0,028	0,36	0,009	0,83
Latence d'endormissement (min)	13,62 ( $\pm 10,78$ )	15,71 ( $\pm 14,63$ )	12,50 ( $\pm 10,55$ )	-0,013	0,37	0,025	0,23
Amplitude de l'activité	15702,42 ( $\pm 5305,36$ )	15696,42 ( $\pm 5511,89$ )	16562,67 ( $\pm 3928,20$ )	<0,0005	0,99	<0,0005	0,46
Index de fragmentation	29,63 ( $\pm 10,66$ )	31,31 ( $\pm 10,93$ )	26,55 ( $\pm 8,26$ )	-0,013	0,47	0,027	0,27
Variabilité inter-jour	0,822 ( $\pm 0,158$ )	0,842 ( $\pm 0,189$ )	0,827 ( $\pm 0,163$ )	-0,756	0,46	-0,10	0,94
Début L5 (hh :min)	01 :05 ( $\pm 01 :27$ )	01 :05 ( $\pm 01 :37$ )	01 :54 ( $\pm 01 :15$ )	0,016	0,91	-0,22	0,30
Début M10 (hh :min)	08 :52 ( $\pm 02 :31$ )	10 :00 ( $\pm 02 :39$ )	10 :20 ( $\pm 02 :33$ )	-0,244	<b>0,010</b>	-0,63	0,16

**4. Modèle de régression logistique pour réponse binaire intégrant les variables significatives préalablement identifiées, dans le but d'identifier celles prédisant les patients avec antécédent de TS de manière indépendante.**

Le modèle multivarié global est significatif ( $\beta=-0,37$ ,  $p=0,036$ ) (Tableau 6). Les patients TS ont un marqueur de phase d'activité plus précoce (M10 onset :OR=0,79 [0,65-0,95],  $p=0,013$ ) et des anomalies du sommeil de type insomnies plus fréquentes, plus nombreuses et plus invalidantes (ISQ :OR=2,57 [1,10-6,00],  $p=0,029$ ) que les patients NonTS. De plus, il existe une tendance à un risque augmenté d'antécédent de TS chez les femmes (OR=2,27 [0,99-5,22],  $p=0,053$ ) et chez les patients au type circadien vigoureux (CTI LV :OR=0,94 [0,87-1,01],  $p=0,098$ ). Les symptômes dépressifs résiduels (MADRS) et les dimensions de vespéralité (CSM) n'ont pas été retenus dans le modèle final conditionnel. Enfin, ce modèle global final de régression explique entre 11,3% et 15,2% de la variance entre TS/nonTS.

Tableau 6 : Modèle global final de régression logistique pas à pas descendante pour réponse binaire pour les groupes de patients avec TB avec antécédent de TS (TS) et sans antécédent de TS (NonTS).

Covariables	TS vs NonTS		
	$\beta$	OR (IC95%)	$p$
<b>Sexe</b>	0,820	2,27 (0,99-5,22)	0,053
<b>CTI-LV J21</b>	-0,064	0,94 (0,87-1,01)	0,098
<b>ISQ</b>	0,943	2,57 (1,10-6,00)	<b>0,029</b>
<b>M10 onset</b>	-0,239	0,79 (0,65-0,95)	<b>0,013</b>

## **D. Discussion**

L'objectif de ce travail exploratoire était d'identifier des biomarqueurs traits des patients avec TB et TS. Pour cela, nous avons fait l'hypothèse que les patients avec TB et ayant un antécédent de TS avaient des anomalies des rythmes circadiens et du sommeil spécifiques et différentes de celles de patients avec TB sans antécédent de TS et de celles de sujets contrôles sains. Les principaux résultats de cette première étude exploratoire sont :

- Les patients avec TB et TS étaient plus souvent des femmes, avaient plus d'antécédent familial de TS, faisaient plus d'épisodes mixtes et consommaient plus de benzodiazépines que les patients sans TS. La surreprésentation des femmes dans le groupe des patients avec TB et TS était également retrouvée dans la comparaison avec le groupe contrôle sain.
- Notre étude a permis d'identifier de manière indépendante plusieurs variables associées à l'antécédent de TS dans la population avec TB. A savoir : des insomnies plus fréquentes et un début d'activité diurne plus matinal, ainsi qu'une tendance à être une femme et à avoir des rythmes plus vigoureux, c'est à dire qu'ils présentent une inertie du sommeil moins importante.

Dans un premier temps, il faut souligner que les résultats sociodémographiques retrouvés dans notre population d'étude sont cohérents avec la littérature scientifique actuelle. En effet, être une femme, avoir une histoire personnelle ou familiale de TS ou avoir un trouble anxieux, par conséquent une consommation de benzodiazépines, sont des facteurs de risque connus de TS et de suicides aboutis (165–167).

De même, il est reconnu qu'il existe une augmentation importante des suicides chez les patients avec TB lors des épisodes à polarité mixte (168,169).

Cette étude a également permis de mettre en évidence de nouveaux résultats qui seront à confirmer dans des études futures. Les évaluations à l'aide de l'actigraphie ont permis d'observer une différence significative pour le marqueur de phase « M10 onset » indiquant que les patients souffrant de TB avec antécédent de TS débutent leur activité diurne plus tôt que les patients sans antécédent de TS, et encore plus tôt que les sujets contrôles sains. Ces données pourraient être mises en lien avec la symptomatologie dépressive, et plus particulièrement avec la douleur morale qui est maximale en début de journée. En effet, une récente revue de la littérature a montré qu'il existait un lien entre douleur morale et risque suicidaire, et que cette douleur morale était présente à la fois chez des sujets avec et sans symptômes dépressifs (170). Ce résultat reste à prendre avec beaucoup de précaution mais est intéressant car il a déjà été démontré que la sévérité des TS était plus importante le matin, et que les suicides aboutis survenaient plus fréquemment le matin, notamment chez les sujets âgés (25,84). De même, l'évaluation des rythmes circadiens par auto-questionnaires a montré que les patients avec TB et antécédent de TS sont plus vigoureux que les patients TB sans antécédent de TS. C'est-à-dire qu'ils sont plus alertes dans la journée et qu'ils sont moins influencés par l'inertie du sommeil au réveil. Notre résultat est à interpréter avec prudence mais nous pouvons également le mettre en lien avec le marqueur M10 onset qui pourrait indiquer que les patients avec antécédent TS sont plus alertes le matin et présente un risque de passage à l'acte suicidaire plus important. Dans la littérature actuelle, il a récemment été démontré que les patients souffrant de TB en rémission présentaient une typologie circadienne plus languide que des sujets contrôles sains (171).

Ces éléments tendent à indiquer que M10 onset pourrait être un biomarqueur candidat intéressant et possiblement spécifique d'antécédent de TS chez les patients souffrant de TB, mais cette hypothèse reste à être confirmée par des études futures.

Nous avons également pu mettre en évidence que les patients avec TB et TS ont plus d'insomnie que les patients TB sans TS et que les sujets témoins. De manière intéressante, de nombreuses études ont démontré l'existence d'associations entre insomnie et suicide. Plus particulièrement, il semblerait que les insomnies soient un indicateur clinique de risque suicidaire aigu (105) ; et que l'insomnie soit un facteur prédictif de plus forte létalité des TS (172). Une récente revue de la littérature a montré l'importance des liens existants entre troubles de sommeil et risque suicidaire (173). En effet, de manière répétée, des anomalies spécifiques du sommeil (insomnie, hypersomnie, cauchemars, altération de la qualité subjective du sommeil) corrélaient positivement avec la présence d'idées suicidaires, de TS ou de suicides aboutis, qu'il existe ou non des symptômes dépressifs (104,106). Il existerait donc un effet indépendant entre suicide et insomnie, ce qui justifie ainsi un dépistage chez les patients avec TB et antécédent de TS davantage exposés au risque d'insomnie.

Ce travail présente plusieurs limites à souligner. En effet, cette étude exploratoire a été réalisée au sein d'un Centre Expert « Trouble Bipolaire » et les témoins ont été recrutés sur le mode du volontariat, ce qui entraîne des biais possibles de sélection des participants. De même, certains facteurs de confusion n'ont pas été pris en compte : la durée du traitement, les autres thymorégulateurs, l'observance du traitement, la lithiémie, ou encore l'influence des saisons (174).

Le nombre important de tests statistiques montre la difficulté à mettre en évidence des biomarqueurs spécifiques dans le groupe TS. Par ailleurs, même si nos groupes de patients avec TB sont plutôt d'âge intermédiaire (47 ans, 45 ans), il est possible que certains patients jeunes aient été mal classés et tenteront plus tard de se suicider. Il peut également y avoir des sujets avec idéation suicidaire résiduelle, classés dans le groupe « non TS », et qui n'ont pas pu être étudiés dans ce groupe. Néanmoins, il semblerait que les patients avec idées suicidaires et avec passage à l'acte versus sans passage à l'acte pourraient présenter des physiopathologies différentes (175). Enfin, le design transversal de notre étude proposant une comparaison des groupes avec et sans antécédent de TS, ne me permet pas de conclure sur un lien de causalité direct des variables circadiennes et de sommeil. A savoir, est-ce le fait d'avoir des anomalies des rythmes circadiens et de sommeil qui est un facteur de risque de passage à l'acte suicidaire chez les patients avec TB, ou, est-ce le fait d'avoir un antécédent de TS qui est à l'origine d'anomalies circadiennes et de sommeil. Pour répondre à cette question, il serait intéressant de continuer les investigations en menant une étude future prospective afin d'améliorer la prévention suicidaire dans les TB.

Ces premiers résultats sont très exploratoires, et invitent à poursuivre les explorations du sommeil et des rythmes circadiens dans les conduites suicidaires associées aux TB. Notamment, ils devront être confirmées dans des études prospectives afin de vérifier leur valeur prédictive des TS. Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier également le lien entre idées suicidaires et biomarqueurs des rythmes circadiens et du sommeil.

Si de tels marqueurs sont confirmés, ils pourraient permettre d'optimiser la prévention du suicide ainsi que le développement de prises en charge personnalisées avec des traitements chronobiologiques ciblés. En effet, les chronothérapies (la lumbinothérapie, la privation de sommeil, la « dark-therapy » et les traitements à base de mélatonine) permettent de resynchroniser les rythmes circadiens chez les patients souffrant de TB (176). Seules, associées entre elles ou au traitement pharmaceutique, ces différentes thérapeutiques ont déjà démontré leur effet dans l'amélioration des comportements suicidaires (70). Bien que ces chronothérapies n'aient pas montré d'efficacité dans la prévention suicidaire, nos résultats invitent à conduire des études pour en démontrer leur effet. De la même façon, le lithium, traitement thymorégulateur de référence dans les TB, agit sur les rythmes circadiens, facteurs prédictifs potentiels de réponse au traitement (177,178). Le lithium est également reconnu comme être le seul traitement thymorégulateur ayant une efficacité dans la prévention du suicide, et cette activité anti-suicidaire semblerait passer par une action sur les rythmes circadiens (179). Enfin, le faible coût, la disponibilité et la facilité d'utilisation des questionnaires et de l'actigraphie sont à prendre en compte pour le développement de ces outils en pratique médicale courante.

## **E. Conclusion**

Les investigations menées durant cette première étude préliminaire et exploratoire suggèrent que les patients souffrant de TB avec antécédent de TS ont un début d'activité diurne plus précoce et souffrent davantage d'insomnie que les patients sans antécédent de TS. Par ailleurs, le sexe féminin et le caractère plus vigoureux des rythmes circadiens sont de probables facteurs de risque associés aux TS dans les TB, qui devront être confirmés dans des études futures prospectives.

#### IV. CONCLUSION GENERALE

La revue de la littérature scientifique et le travail de recherche expérimental proposés dans cette thèse permettent de conclure qu'il existe une influence des saisons, du sommeil et des rythmes circadiens sur la vulnérabilité au suicide dans les TB. Le caractère saisonnier dans les TB se retrouve à la fois dans les différentes phases de la maladie mais également dans les symptômes aigus ou résiduels. Les anomalies du sommeil et des rythmes circadiens sont présentes tant dans les épisodes aigus des TB que dans les phases de rémission. Ainsi, ces biomarqueurs apparaissent comme des marqueurs de vulnérabilité « traits » des TB stables dans le temps. L'évaluation de paramètres climatiques, biologiques et physiologiques indique que l'effet des saisons, du sommeil et des rythmes circadiens est retrouvé pour les idées suicidaires, les TS et les suicides aboutis. Le pic principal de suicides survient au printemps, chez les hommes et pour les modes de suicide « violents, et un autre pic moins important survient en automne, particulièrement chez les femmes et semble être corrélé aux symptômes dépressifs. La distribution circadienne des suicides aboutis varie en fonction de l'âge avec un pic matinal pour les personnes âgées, un pic en milieu de journée pour la tranche d'âges moyens, et un pic vespéral pour les sujets jeunes. En ce qui concerne la variabilité circadienne des TS, leur sévérité est majeure le matin alors que leur nombre est plus important en fin de journée. Les perturbations principales du sommeil retrouvées associées aux conduites suicidaires sont les insomnies, les cauchemars et le temps d'éveil nocturne. L'étude écologique des rythmes circadiens et du sommeil en actigraphie montre des premiers résultats exploratoires intéressants chez les patients souffrant de TB avec antécédent de TS. Il s'agit d'un début d'activité diurne plus précoce, des insomnies plus fréquentes, et un caractère plus vigoureux des rythmes circadiens. Ces résultats devront être consolidés

et étendus à l'ensemble de la population ayant des conduites suicidaires dans des études futures. Par ailleurs, des anomalies de la sécrétion de la sérotonine et de la mélatonine ont été retrouvées à la fois dans les conduites suicidaires, dans les variations thymiques, dans les fluctuations saisonnières, et dans les altérations des rythmes veille/sommeil. Ainsi, les fluctuations retrouvées en actigraphie sont possiblement influencées par des facteurs communs dans les TB et les conduites suicidaires, notamment les variations des taux et des périodes de sécrétions de la sérotonine et de la mélatonine. De plus, l'efficacité des chronothérapies dans les TB permet d'améliorer la symptomatologie, de resynchroniser les rythmes circadiens, de rétablir le sommeil et de réduire le risque suicidaire. Par conséquent, ces effets thérapeutiques ciblés permettent d'améliorer la morbi-mortalité dans les TB en apportant une offre de soins personnalisée et efficace.

Il apparaît nécessaire de préciser ces observations cliniques en poursuivant les investigations afin de mettre en évidence un lien de causalité entre les anomalies des rythmes circadiens et du sommeil, et le suicide. En effet, il serait pertinent de mener des études futures prospectives afin d'identifier des biomarqueurs des rythmes circadiens et du sommeil de prédiction des conduites suicidaires dans les TB en phase de rémission. L'objectif étant d'optimiser le dépistage des sujets à risque, d'apporter des réponses de physiopathologie des conduites suicidaires, et de développer des chronothérapies ciblées afin in fine d'améliorer la prévention du suicide.

## V. BIBLIOGRAPHIE

1. Organization WH, others. Global Health Estimates 2013: Deaths by Cause, Age and Sex, Estimates for 2000–2012. Geneva World Health Organ. 2014;
2. WHO | Suicide data [Internet]. WHO.
3. Chu JP, Goldblum P, Floyd R, Bongar B. The cultural theory and model of suicide. *Appl Prev Psychol*. juin 2010;14(1–4):25–40.
4. Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med*. 19 févr 2002;136(4):302–11.
5. American Psychiatric Association, 2013 American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Association (5th edition). Arlington, Va, USA -
6. 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.
7. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2007;64(5):543–52.
8. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 7 juill 2011;475(7354):27–30.
9. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 11 mai 2013;381(9878):1663–71.
10. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord*. août 2013;15(5):457–90.
11. Costa L da S, Alencar ÁP, Nascimento Neto PJ, dos Santos M do SV, da Silva CGL, Pinheiro S de FL, et al. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 1 janv 2015;170:237–54.
12. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther*. mai 2007;114(2):222–32.
13. 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.

14. 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:S676-682.
15. 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.
16. 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.
17. Preti A. The influence of seasonal change on suicidal behaviour in Italy. *J Affect Disord*. juill 1997;44(2-3):123-30.
18. 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.
19. Suicide (book) | Project Gutenberg Self-Publishing - eBooks
20. Niedzwiedz C, Haw C, Hawton K, Platt S. The definition and epidemiology of clusters of suicidal behavior: a systematic review. *Suicide Life Threat Behav*. oct 2014;44(5):569-81.
21. Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med*. 19 févr 2002;136(4):302-11.
22. Archive Larousse : medical [Internet].
23. Beck AT, Beck R, Kovacs M. Classification of suicidal behaviors: I. Quantifying intent and medical lethality. *Am J Psychiatry*. mars 1975;132(3):285-7.
24. Beck AT, Steer RA, Ranieri WF. Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. *J Clin Psychol*. juill 1988;44(4):499-505.
25. Preti A, Miotto P. Diurnal variations in suicide by age and gender in Italy. *J Affect Disord*. août 2001;65(3):253-61.
26. Stone L, Olinky R, Huppert A. Seasonal dynamics of recurrent epidemics. *Nature*. 29 mars 2007;446(7135):533-6.
27. 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*. oct 2014;168:210-23.
28. Halberg F. Circadian (about twenty-four-hour) rhythms in experimental medicine. *Proc R Soc Med*. avr 1963;56:253-7.
29. Smolensky M, Lamberg L. *The Body Clock Guide to Better Health: How to Use Your Body's Natural Clock to Fight Illness and Achieve Maximum Health* [Internet]. Henry Holt and Company; 2015 0kSV&sig=DKRITGUTcJCh6G6jd9fp569S270

30. Sommeil et ses troubles [Internet].
31. Chambers AM. The role of sleep in cognitive processing: focusing on memory consolidation. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 3 janv 2017;
32. Poirot I, Schröder C. Sommeil, rythmes et psychiatrie [Internet]. Dunod; 2016
33. De Weerd AW. Actigraphy, the alternative way? *Front Psychiatry*. 2014;5:155.
34. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. avr 2007;30(4):519-29.
35. Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev*. août 2011;15(4):259-67.
36. Geoffroy PA, Scott J, Boudebesse C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand*. févr 2015;131(2):89-99.
37. Campbell SS, Murphy PJ, van den Heuvel CJ, Roberts ML, Stauble TN. Etiology and treatment of intrinsic circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev*. sept 1999;3(3):179-200.
38. Cenas. Parasomnies et trouble du sommeil : explications [Internet]. Cenas.
39. Algava E, Chouanière D, Cohidon C, Dubré J-Y, Kittel F, Leclerc A, et al. Stress au travail et santé: situation chez les indépendants. 2011
40. Réseau Sentinelles > France > Le réseau Sentinelles [Internet].
41. Blasco-Fontecilla H, Baca-Garcia E, Dervic K, Perez-Rodriguez MM, Lopez-Castroman J, Saiz-Ruiz J, et al. Specific features of suicidal behavior in patients with narcissistic personality disorder. *J Clin Psychiatry*. nov 2009;70(11):1583-7.
42. Baromètre santé 2010 (INPES - janvier 2014).
43. Haw C, Hawton K, Niedzwiedz C, Platt S. Suicide clusters: a review of risk factors and mechanisms. *Suicide Life Threat Behav*. févr 2013;43(1):97-108.
44. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. Classification of suicidal behaviors. II. Dimensions of suicidal intent. *Arch Gen Psychiatry*. juill 1976;33(7):835-7.
45. National Mental Health Information Center. 2005. Suicide warning signs[online] Substance Abuse and Mental Health Services Administration(SAMHSA). Accessed 2 September 2006.
46. 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.

47. Foster T, Gillespie K, McClelland R, Patterson C. Risk factors for suicide independent of DSM-III-R Axis I disorder. Case-control psychological autopsy study in Northern Ireland. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* août 1999;175:175-9.
48. Cheng AT, Chen TH, Chen CC, Jenkins R. Psychosocial and psychiatric risk factors for suicide. Case-control psychological autopsy study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* oct 2000;177:360-5.
49. Kevan SM. Perspectives on season of suicide: a review. *Soc Sci Med [Med Geogr].* déc 1980;14(4):369-78.
50. MacMahon K. Short-term temporal cycles in the frequency of suicide. United States, 1972-1978. *Am J Epidemiol.* juin 1983;117(6):744-50.
51. Ajdacic-Gross V, Bopp M, Ring M, Gutzwiller F, Rössler 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Sebestyén B, Rihmer Z, Balint L, Szokontor N, Gonda X, Gyarmati B, et al. Gender differences in antidepressant use-related seasonality change in suicide mortality in Hungary, 1998-2006. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* avr 2010;11(3):579-85.
59. 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.

60. 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.
61. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. mars 2000;101(3):176-84.
62. 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.
63. Hansen V, Skre I, Lund E. What is this thing called « SAD »? A critique of the concept of Seasonal Affective Disorder. *Epidemiol Psychiatr Soc*. juin 2008;17(2):120-7.
64. Howland RH. An overview of seasonal affective disorder and its treatment options. *Phys Sportsmed*. déc 2009;37(4):104-15.
65. Magnusson A, Partonen T. The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder. *CNS Spectr*. août 2005;10(8):625-634-14.
66. 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.
67. Woo J-M, Okusaga O, Postolache TT. Seasonality of suicidal behavior. *Int J Environ Res Public Health*. févr 2012;9(2):531-47.
68. 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.
69. Chew KS, McCleary R. The spring peak in suicides: a cross-national analysis. *Soc Sci Med* 1982. janv 1995;40(2):223-30.
70. Benard V, Geoffroy PA, Bellivier F. [Seasons, circadian rhythms, sleep and suicidal behaviors vulnerability]. *L'Encéphale*. sept 2015;41(4 Suppl 1):S29-37.
71. 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.
72. Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, et al. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry*. août 2000;57(8):729-38.
73. Souery D, Oswald P, Linkowski P, Mendlewicz J. Molecular genetics in the analysis of suicide. *Ann Med*. 2003;35(3):191-6.

74. Makris GD, Reutfors J, Larsson R, Isacsson G, Ösby U, Ekblom A, et al. Serotonergic medication enhances the association between suicide and sunshine. *J Affect Disord.* 1 janv 2016;189:276–81.
75. Tyrer AE, Levitan RD, Houle S, Wilson AA, Nobrega JN, Meyer JH. Increased Seasonal Variation in Serotonin Transporter Binding in Seasonal Affective Disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* sept 2016;41(10):2447–54.
76. 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.
77. Stockmeier CA. Neurobiology of serotonin in depression and suicide. *Ann N Y Acad Sci.* 29 déc 1997;836:220–32.
78. De Berardis D, Conti CMV, Serroni N, Moschetta FS, Carano A, Salerno RM, et al. The role of cholesterol levels in mood disorders and suicide. *J Biol Regul Homeost Agents.* sept 2009;23(3):133–40.
79. Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, Kayumov L, Pandi-Perumal SR, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* 2006;7(3):138–51.
80. Geoffroy PA, Fovet T, Micoulaud-Franchi J-A, Boudebessé C, Thomas P, Etain B, et al. [Bright light therapy in seasonal bipolar depressions]. *L'Encéphale.* déc 2015;41(6):527–33.
81. Bersani G, Garavini A. Melatonin add-on in manic patients with treatment resistant insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* févr 2000;24(2):185–91.
82. Thorn L, Evans P, Cannon A, Hucklebridge F, Clow A. Seasonal differences in the diurnal pattern of cortisol secretion in healthy participants and those with self-assessed seasonal affective disorder. *Psychoneuroendocrinology.* juill 2011;36(6):816–23.
83. 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.
84. 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.
85. Perlis ML, Grandner MA, Chakravorty S, Bernert RA, Brown GK, Thase ME. Suicide and sleep: Is it a bad thing to be awake when reason sleeps? *Sleep Med Rev.* 19 oct 2015;29:101–7.

86. 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;
87. 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.
88. Coryell W, Schlessler M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry*. mai 2001;158(5):748-53.
89. 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.
90. 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.
91. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci*. oct 2003;4(10):819-28.
92. Eckel-Mahan KL, Storm DR. Circadian rhythms and memory: not so simple as cogs and gears. *EMBO Rep*. juin 2009;10(6):584-91.
93. 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;
94. Mirkovic B, Laurent C, Podlipski M-A, Frebourg T, Cohen D, Gerardin P. Genetic Association Studies of Suicidal Behavior: A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions. *Front Psychiatry*. 2016;7:158.
95. Courtet P, Jollant F, Castelnaud D, Buresi C, Malafosse A. Suicidal behavior: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15 févr 2005;133C(1):25-33.
96. 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.
97. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736.
98. 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
99. 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.

100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Krakow B, Ribeiro JD, Ulibarri VA, Krakow J, Joiner TE. Sleep disturbances and suicidal ideation in sleep medical center patients. *J Affect Disord*. juin 2011;131(1-3):422-7.
104. Bernert RA, Joiner TE, Cukrowicz KC, Schmidt NB, Krakow B. Suicidality and sleep disturbances. *Sleep*. sept 2005;28(9):1135-41.
105. 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.
106. Pigeon WR, Piquart M, Conner K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry*. sept 2012;73(9):e1160-1167.
107. Bernert RA, Kim JS, Iwata NG, Perlis ML. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Curr Psychiatry Rep*. mars 2015;17(3):554.
108. Nadorff MR, Nazem S, Fiske A. Insomnia symptoms, nightmares, and suicidal ideation in a college student sample. *Sleep*. 1 janv 2011;34(1):93-8.
109. Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, Matteson SR, Pigeon WR, Jungquist CR, et al. Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behav Sleep Med*. 2006;4(2):104-13.
110. Liu X, Buysse DJ. Sleep and youth suicidal behavior: a neglected field. *Curr Opin Psychiatry*. mai 2006;19(3):288-93.
111. Barbe RP, Williamson DE, Bridge JA, Birmaher B, Dahl RE, Axelson DA, et al. Clinical differences between suicidal and nonsuicidal depressed children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. avr 2005;66(4):492-8.
112. Nadorff MR, Fiske A, Sperry JA, Petts R, Gregg JJ. Insomnia symptoms, nightmares, and suicidal ideation in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. mars 2013;68(2):145-52.
113. 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.

114. Sjöström N, Hetta J, Waern M. Persistent nightmares are associated with repeat suicide attempt: a prospective study. *Psychiatry Res.* 30 déc 2009;170(2-3):208-11.
115. Sjöström N, Waern M, Hetta J. Nightmares and sleep disturbances in relation to suicidality in suicide attempters. *Sleep.* janv 2007;30(1):91-5.
116. McCall WV, Batson N, Webster M, Case LD, Joshi I, Derreberry T, et al. Nightmares and Dysfunctional Beliefs about Sleep Mediate the Effect of Insomnia Symptoms on Suicidal Ideation. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 9(2):135.
117. 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.
118. Agargun MY, Cartwright R. REM sleep, dream variables and suicidality in depressed patients. *Psychiatry Res.* 15 juill 2003;119(1-2):33-9.
119. Nadorff MR, Nazem S, Fiske A. Insomnia symptoms, nightmares, and suicide risk: duration of sleep disturbance matters. *Suicide Life Threat Behav.* avr 2013;43(2):139-49.
120. Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin CM. Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* févr 2012;16(1):83-94.
121. 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.
122. Sabo E, Reynolds CF, Kupfer DJ, Berman SR. Sleep, depression, and suicide. *Psychiatry Res.* mars 1991;36(3):265-77.
123. 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.
124. Bernert RA, Luckenbaugh DA, Duncan WC, Iwata NG, Ballard ED, Zarate CA. Sleep architecture parameters as a putative biomarker of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 15 janv 2017;208:309-15.
125. Ballard ED, Vande Voort JL, Bernert RA, Luckenbaugh DA, Richards EM, Niciu MJ, et al. Nocturnal Wakefulness Is Associated With Next-Day Suicidal Ideation in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry.* juin 2016;77(6):825-31.

126. Indic P, Murray G, Maggini C, Amore M, Meschi T, Borghi L, et al. Multi-scale motility amplitude associated with suicidal thoughts in major depression. *PloS One*. 2012;7(6):e38761.
127. Rumble ME, White KH, Benca RM. Sleep Disturbances in Mood Disorders. *Psychiatr Clin North Am*. déc 2015;38(4):743–59.
128. Souêtre E, Salvati E, Belugou JL, Pringuey D, Candito M, Krebs B, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res*. juin 1989;28(3):263–78.
129. Kohyama J. Sleep, Serotonin, and Suicide in Japan. *J Physiol Anthropol*. 2011;30(1):1–8.
130. Asarnow LD, Soehner AM, Harvey AG. Basic sleep and circadian science as building blocks for behavioral interventions: a translational approach for mood disorders. *Behav Neurosci*. juin 2014;128(3):360–70.
131. 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.
132. Bernert RA, Joiner TE. Sleep disturbances and suicide risk: A review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. déc 2007;3(6):735–43.
133. Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiological therapy for mood disorders. *Expert Rev Neurother*. juill 2011;11(7):961–70.
134. 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.
135. 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.
136. Magnusson A, Boivin D. Seasonal affective disorder: an overview. *Chronobiol Int*. mars 2003;20(2):189–207.
137. 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.
138. 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.

139. Christodoulou C, Douzenis A, Papadopoulos FC, Papadopoulou A, Bouras G, Gournellis R, et al. Suicide and seasonality. *Acta Psychiatr Scand*. févr 2012;125(2):127-46.
140. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev*. oct 2002;6(5):341-51.
141. Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR. Melatonin sensitivity to dim white light in affective disorders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. sept 1999;21(3):408-13.
142. Wehr TA, Duncan WC, Sher L, Aeschbach D, Schwartz PJ, Turner EH, et al. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. déc 2001;58(12):1108-14.
143. Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Res*. 31 juill 1996;63(2-3):219-22.
144. McDonald KC, Saunders KE, Geddes JR. Sleep problems and suicide associated with mood instability in the Adult Psychiatric Morbidity Survey, 2007. *Aust N Z J Psychiatry*. 1 janv 2017;48:674-687.398.
145. Bourgeois M-L. Les troubles bipolaires. Lavoisier; 2014. 656 p.
146. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 11 mai 2013;381(9878):1663-71.
147. Geoffroy PA, Etain B, Scott J, Henry C, Jamain S, Leboyer M, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: Importance of the time of onset. *J Physiol Paris*. sept 2013;107(4):278-85.
148. Meyer TD, Maier S. Is there evidence for social rhythm instability in people at risk for affective disorders? *Psychiatry Res*. 30 janv 2006;141(1):103-14.
149. Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, et al. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res*. 30 avr 2009;166(2-3):201-9.
150. Takahashi JS, Hong H-K, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*. oct 2008;9(10):764-75.
151. Milhiet V, Boudebesse C, Bellivier F, Drouot X, Henry C, Leboyer M, et al. Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. *Front Biosci Sch Ed*. 2014;6:120-37.
152. Gonzalez R. The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *J Clin Psychiatry*. avr 2014;75(4):e323-331.

153. Geoffroy PA, Boudebesse C, Henrion A, Jamain S, Henry C, Leboyer M, et al. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study. *Genes Brain Behav.* mars 2014;13(3):299-304.
154. Etain B, Jamain S, Milhiet V, Lajnef M, Boudebesse C, Dumaine A, et al. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiol Int.* août 2014;31(7):807-14.
155. 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.
156. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep.* avr 2007;30(4):519-29.
157. Kaplan KA, Talbot LS, Gruber J, Harvey AG. Evaluating sleep in bipolar disorder: comparison between actigraphy, polysomnography, and sleep diary. *Bipolar Disord.* déc 2012;14(8):870-9.
158. Jean-Louis G, Kripke DF, Cole RJ, Assmus JD, Langer RD. Sleep detection with an accelerometer actigraph: comparisons with polysomnography. *Physiol Behav.* janv 2001;72(1-2):21-8.
159. McClung CA. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* sept 2011;21 Suppl 4:S683-693.
160. Kim JS, Ha TH, Chang JS, Park YS, Huh I, Kim J, et al. Seasonality and its distinct clinical correlates in bipolar II disorder. *Psychiatry Res.* 6 déc 2014;
161. Christodoulou C, Douzenis A, Papadopoulos FC, Papadopoulou A, Bouras G, Gournellis R, et al. Suicide and seasonality. *Acta Psychiatr Scand.* févr 2012;125(2):127-46.
162. 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.
163. Altamura C, VanGastel A, Pioli R, Mannu P, Maes M. Seasonal and circadian rhythms in suicide in Cagliari, Italy. *J Affect Disord.* avr 1999;53(1):77-85.
164. American Psychiatric Association (APA), 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR, Fourth Edition* American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington.
165. Diekstra RF. Suicide and the attempted suicide: an international perspective. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1989;354:1-24.

166. Blasco-Fontecilla H, Jaussent I, Olié E, Béziat S, Guillaume S, Artieda-Urrutia P, et al. A cross-sectional study of major repeaters: a distinct phenotype of suicidal behavior. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2014;16(4).
167. Lopez-Castroman J, Perez-Rodriguez M de las M, Jaussent I, Alegria AA, Artes-Rodriguez A, Freed P, et al. Distinguishing the relevant features of frequent suicide attempters. *J Psychiatr Res.* mai 2011;45(5):619-25.
168. Oquendo MA, Waternaux C, Brodsky B, Parsons B, Haas GL, Malone KM, et al. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord.* août 2000;59(2):107-17.
169. Abreu LN de, Lafer B, Baca-Garcia E, Oquendo MA. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Rev Bras Psiquiatr São Paulo Braz* 1999. sept 2009;31(3):271-80.
170. Verrocchio MC, Carrozzino D, Marchetti D, Andreasson K, Fulcheri M, Bech P. Mental Pain and Suicide: A Systematic Review of the Literature. *Front Psychiatry.* 2016;7:108.
171. Boudebessé C, Lajnef M, Geoffroy PA, Bellivier F, Nieto I, Gard S, et al. Chronotypes of bipolar patients in remission: validation of the French version of the circadian type inventory in the FACE-BD sample. *Chronobiol Int.* oct 2013;30(8):1042-9.
172. Pompili M, Innamorati M, Forte A, Longo L, Mazzetta C, Erbutto D, et al. Insomnia as a predictor of high-lethality suicide attempts. *Int J Clin Pract.* déc 2013;67(12):1311-6.
173. Bernert RA, Nadorff MR. Sleep Disturbances and Suicide Risk. *Sleep Med Clin.* mars 2015;10(1):35-9.
174. 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.
175. Oquendo MA, Waternaux C, Brodsky B, Parsons B, Haas GL, Malone KM, et al. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord.* août 2000;59(2):107-17.
176. Bellivier F, Geoffroy P-A, Etain B, Scott J. Sleep- and circadian rhythm-associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorder. *Expert Opin Ther Targets.* juin 2015;19(6):747-63.
177. Geoffroy PA, Samalin L, Llorca P-M, Curis E, Bellivier F. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 7 juin 2016;204:32-9.

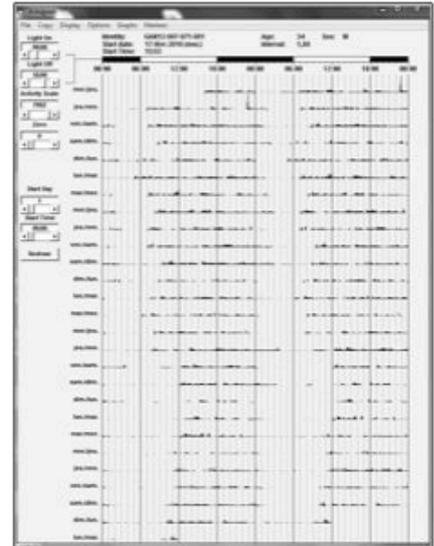
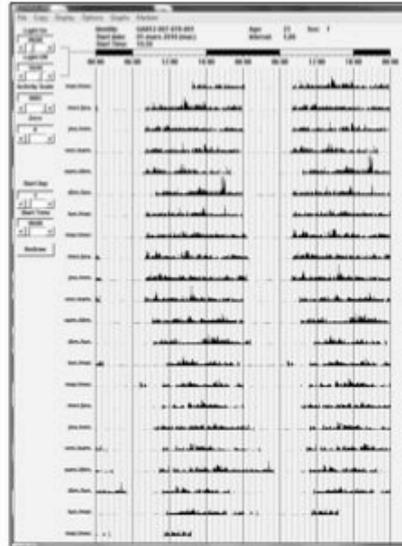
178. Geoffroy PA, Etain B, Sportiche S, Bellivier F. Circadian biomarkers in patients with bipolar disorder: promising putative predictors of lithium. 2014 [cité 30 avr 2015];
179. Benard V, Vaiva G, Masson M, Geoffroy PA. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. L'Encephale. juin 2016;42(3):234-41.

## VI. ANNEXE

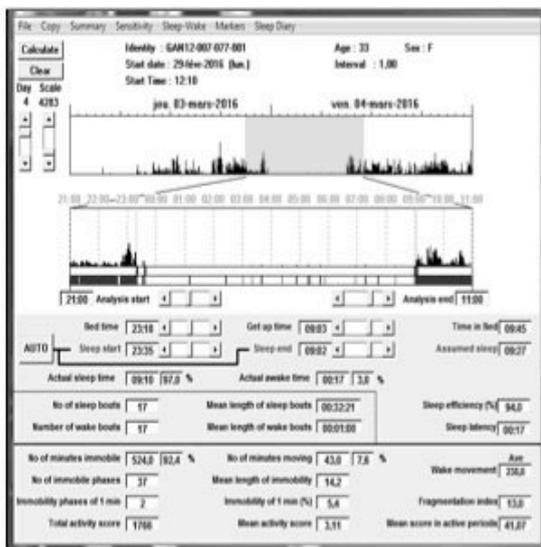
### ANNEXE : L'ACTIGRAPHIE EN PRATIQUE



Actiwatch AW-7



Enregistrements des tracés actigraphiques  
durant 21 jours



Analyse du signal d'actigraphie  
jour par jour

File: Copy

Analysis Period: Start Day: 25-Mar-2016 End Day: 23-Mar-2016

Date	25-Mar-2016	26-Mar-2016	27-Mar-2016	28-Mar-2016	29-Mar-2016	30-Mar-2016	31-Mar-2016	Mean Values
Day	sat	sun	mon	tue	wed	thu	fri	
Bed time	23:56	23:55	23:37	23:18	00:15	23:29	23:14	
Get up time	09:15	09:00	09:02	09:03	09:15	09:40	09:50	
Time in bed	09:19	09:05	09:26	09:45	09:40	09:11	10:36	09:27.25
Sleep start	09:05	09:06	09:03	23:38	09:29	23:54	23:45	
Sleep end	09:15	09:45	09:02	09:02	09:14	09:40	09:20	
Assumed sleep	09:10	09:39	07:59	09:27	07:50	09:46	09:35	09:38.44
Actual sleep time	09:40	09:15	07:30	09:19	07:23	09:19	09:38	07:57.42
Actual sleep (%)	96.0	95.4	93.0	97.0	94.3	94.9	95.0	93.07
Actual wake time	00:02	00:34	00:29	00:17	00:27	00:27	00:28	00:29.03
Actual wake (%)	4.0	4.6	6.1	3.0	5.7	5.1	5.0	5.36
Sleep efficiency	94.5	90.8	89.1	94.0	89.2	90.6	89.8	90.97
Sleep latency	00:09	00:11	00:36	00:17	00:09	00:26	00:30	00:25.44
Sleep bouts	18	16	16	17	17	17	17	16.74
Wake bouts	19	16	16	17	16	17	17	16.52
Mean sleep bout time	00:29:20	00:30:56	00:20:09	00:32:21	00:26:04	00:29:27	00:30:07	00:27.11
Mean wake bout time	00:07:09	00:07:30	00:07:45	00:07:00	00:07:41	00:07:26	00:07:42	00:07.34
Immobility time	515.0	490.0	433.0	524.0	432.0	483.0	536.0	462.57
Immobility time (%)	93.0	92.5	86.4	92.4	91.9	91.9	92.2	91.39
Moving time	35.0	39.0	46.0	43.0	39.0	43.0	39.0	45.17
Moving time (%)	6.4	7.5	13.6	7.6	8.1	6.2	6.8	8.05
No of immobile phases	38	29	32	37	29	35	32	34.30
Mean length immobility	13.4	16.6	13.5	14.2	14.9	13.8	16.8	13.43
One Minute immobility	5	0	5	2	3	3	5	3.39
One Min immobility (%)	17.9	0.0	15.6	5.4	10.3	8.6	15.6	11.08
Total activity score	1982	2019	2023	1796	2090	3229	2401	2025.8
Mean activity score	2.39	5.43	6.39	5.11	6.29	6.14	5.96	5.40
Mean score in active periods	53.20	72.26	65.72	41.07	77.63	75.14	67.72	64.94
Fragmentation index	24.3	7.5	26.2	13.0	18.4	16.8	22.4	15.76
Day wake movement	250.0	251.0	228.0	288.0	298.0	227.0	264.0	267.83

Paramètres actigraphiques  
jour par jour et moyenne des 21 jours

**AUTEUR : Nom :** BÉNARD

**Prénom :** Victoire

**Date de Soutenance :** 30 juin 2017

**Titre de la Thèse :** Influence des saisons, des rythmes circadiens et du sommeil sur le suicide dans les troubles bipolaires

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement :** *Psychiatrie Adulte*

**DES + spécialité :** *DES de Psychiatrie*

**Mots-clés :** Suicide ; Troubles bipolaires ; Saisons ; Sommeil ; Rythmes circadiens ; Gènes circadiens ; Biomarqueurs circadiens

### Résumé :

**Contexte :** Les Troubles Bipolaires (TB) sont des pathologies du cerveau sévères et fréquentes, et la mortalité dans les TB est fortement liée au taux important de suicides. Les saisons, le sommeil et les rythmes circadiens sont des biomarqueurs associés aux TB lors des épisodes thymiques aigus et des phases de rémission, et des liens ont été retrouvés dans la vulnérabilité aux tentatives de suicide (TS). Or, l'étude des anomalies « traits » spécifiques de ces biomarqueurs dans la vulnérabilité aux TS chez les patients souffrant de TB présente une littérature riche qui ne bénéficie pas d'une synthèse exhaustive à ce jour.

**Méthode :** Ce travail de thèse propose : i) une revue de la littérature scientifique actuelle dans le but de faire le point sur l'influence des saisons, du sommeil et des rythmes circadiens sur les conduites suicidaires et ii) un travail expérimental proposant de caractériser de façon subjective par auto-questionnaires et objective par actigraphie, des biomarqueurs « traits » des rythmes circadiens et du sommeil de patients souffrant de TB en rémission et avec un antécédent de TS.

**Résultats :** Il existe des variations saisonnières des taux de suicide et des moyens utilisés avec un pic principal de suicide au printemps. La distribution journalière des TS et des suicides aboutis suggère l'implication de gènes et biomarqueurs circadiens dans la vulnérabilité suicidaire. Des troubles du sommeil spécifiques aux conduites suicidaires et isolés de toute symptomatologie dépressive ont été démontrés.

Dans la démarche exploratoire, après un ajustement sur le sexe, l'âge et la MADRS, les patients TS comparés aux non-TS ont un profil plus matinal (CSM,  $p=0,043$ ), sont plus vigoureux (CTI LV,  $p=0,042$ ) et commencent leur activité diurne plus tôt le matin (M10 onset,  $p=0,010$ ). Un marqueur de phase d'activité plus précoce (M10 onset,  $p=0,013$ ) et des insomnies plus fréquentes (ISQ,  $p=0,029$ ) ont été identifiés dans le groupe TS.

**Conclusion :** Les patients avec TB et antécédent de TS ont un début d'activité diurne plus précoce et davantage d'insomnie. Par ailleurs, le sexe féminin et le caractère plus vigoureux des rythmes circadiens sont de probables facteurs de risque associés aux TS dans les TB, qui devront être confirmés dans des études futures prospectives.

### Composition du Jury :

**Président :** Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA

**Assesseurs :** Messieurs les professeurs Pierre THOMAS, Frank BELLIVIER, le docteur Pierre Alexis GEOFFROY

