

## 4

## Epidémiologie génétique des conduites suicidaires et autopsie psychologique

Les conduites suicidaires regroupent des entités phénotypiques très hétérogènes. On entend classiquement par « comportements suicidaires » toute une variété de comportements qualifiés soit de tentative de suicide (définie comme étant un geste intentionnel dans le but de mourir et qui nécessite une évaluation ou un traitement médical), soit de suicide proprement dit.

Les comportements suicidaires peuvent être classés en fonction de différents paramètres :

- l'intentionnalité suicidaire (désir de fuite, de vengeance, suicide altruiste, prise de risque, comportement ordalique, auto sacrificiel) ;
- l'idéation suicidaire ;
- le moyen utilisé (violent ou non) ;
- le degré de létalité (nécessité ou pas d'une hospitalisation en soins intensifs) ;
- l'importance des altérations du fonctionnement cognitif (agressivité, impulsivité) ;
- les circonstances aggravantes ou précipitantes (confusion mentale, intoxication, contexte sociodémographique particulier) ;
- la présence de comorbidités psychiatriques et/ou médicales.

L'hétérogénéité phénotypique des conduites suicidaires représente une difficulté majeure pour l'élaboration d'une classification ou pour l'analyse des différents facteurs de risque. Dans la mesure où les conduites suicidaires sont des entités morbides complexes multifactorielles, il est vraisemblable que cette hétérogénéité clinique soit en partie le reflet d'une hétérogénéité étiologique sous-jacente.

### Conduites suicidaires : entité autonome ?

De nombreux arguments, tant cliniques que biologiques et thérapeutiques laissent penser que les conduites suicidaires représenteraient une entité

clinique autonome, bien que concomitante dans environ 90 % des cas, d'une pathologie psychiatrique de l'axe I et/ou de l'axe II du DSM-IV.

Dans une étude comparant 342 patients bipolaires avec antécédent familial de trouble bipolaire et de suicide à 80 patients bipolaires avec antécédent familial de trouble bipolaire mais pas de suicide, Mitterauer et coll. (1988) ont montré l'existence d'une association entre antécédent familial de comportement suicidaire et histoire personnelle de comportement suicidaire. De plus, cette étude a permis de montrer que l'héritabilité des comportements suicidaires est indépendante de celle du trouble de l'humeur. De leur côté, Brent et coll. (2002) parviennent à la même conclusion quand ils comparent la descendance de patients bipolaires avec antécédent de comportement suicidaire et celle de patients bipolaires sans antécédent de comportement suicidaire.

Cependant, plusieurs études indiquent que le risque de trouble de l'humeur ne s'accompagne pas nécessairement d'une augmentation de risque de conduite suicidaire. L'étude princeps d'Egeland et Sussex (1985) s'est intéressée à la prévalence des suicides entre 1880 et 1980 au sein de la communauté américaine *Old Order Amish* en Pennsylvanie. Vingt-six suicides ont été recensés sur cette période de 100 ans au sein de la communauté connue pour sa prohibition de l'alcool, sa non-violence et sa très forte cohésion sociale (chômage, divorce et isolement très rarement rencontrés). Vingt-quatre de ces 26 suicides - soit 92 % - concernaient des sujets souffrant d'un trouble de l'humeur (uni- ou bipolaire) et identifiés au sein de quatre familles à forte prévalence pour les troubles de l'humeur. *A contrario*, de nombreuses familles à forte prévalence pour les troubles de l'humeur avaient été épargnées par le suicide et 2 des suicides recensés s'étaient produits au sein de familles sans antécédent de trouble de l'humeur.

De nombreux autres arguments ont apporté la preuve qu'il existait une vulnérabilité génétique propre pour les comportements suicidaires, indépendante de la vulnérabilité génétique déjà connue pour certains troubles psychiatriques comme le trouble bipolaire de l'humeur.

Une des découvertes majeures de la psychiatrie biologique de ces 50 dernières années a été la mise en évidence de taux bas de sérotonine (5-HT) dans le tissu cérébral et de son principal métabolite, l'acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA), dans le liquide céphalorachidien (LCR) de patients décédés par suicide ou de patients ayant des antécédents de tentative de suicide, et ceci quel que soit leur diagnostic psychiatrique principal (Asberg et coll., 1976). Des taux bas de 5-HIAA dans le LCR seraient même prédictifs de futurs comportements suicidaires selon Cooper et coll. (1992).

## Epidémiologie génétique des conduites suicidaires

Les études d'agrégation familiale rapportent une prévalence de conduite suicidaire chez les apparentés de premier degré de patients présentant des antécédents de comportement suicidaire qui est 4 à 6 fois plus élevée que chez des sujets témoins (Brent et coll., 1996 ; Roy 1983). Des études de jumeaux ont montré que la concordance pour les conduites suicidaires entre jumeaux monozygotes était significativement supérieure à celle observée chez les jumeaux dizygotes (Roy et Segal, 2001 ; Roy et coll., 1991 ; Roy et coll., 1995). Une étude d'adoption a montré que les apparentés biologiques - et non les apparentés adoptifs de patients adoptés décédés par suicide - présentaient un risque de suicide 6 fois plus élevé que celui observé chez les apparentés biologiques de patients adoptés vivants témoins (tableau 4.I), (Schulsinger et coll., 1979).

**Tableau 4.I : Incidence des tentatives de suicide selon l'existence d'antécédent familial de suicide (d'après Roy, 1983)**

Groupe diagnostique	Antécédent familial de suicide		Seuil statistique
	Présent	Absent	
Schizophrénie	15/33 (45,4 %)	150/1114 (13,5 %)	P < 0,001
Unipolaire	13/32 (41,6 %)	50/372 (13,4 %)	P < 0,001
Bipolaire	22/58 (37,9 %)	56/405 (13,9 %)	P < 0,001
Épisode dépressif majeur	26/47 (55,3 %)	221/715 (30,9 %)	P < 0,001
Troubles de la personnalité	33/48 (68,8 %)	328/1048 (31,3 %)	P < 0,001
Alcoolisme	3/7 (42,9 %)	42/147 (28,5 %)	Non significatif
Autre	6/18 (33,3 %)	378/18,1 (21 %)	Non significatif
Total	118/243 (48,6 %)	1225/5602 (21,8 %)	P < 0,001

**Tableau 4.II : Incidence du suicide chez les apparentés d'adoptés décédés par suicide et leurs témoins (d'après Schulsinger et coll., 1979)**

Adoptés	Apparentés biologiques P < 0,01	Apparentés adoptifs
57 adoptés décédés par suicide	12/269 (4,5 %)	0/148
57 adoptés témoins appariés	2/269 (0,7 %)	0/150

Des études de génétique moléculaire (études d'association entre les conduites suicidaires et un ou plusieurs gènes candidats) sont venues conforter ces observations cliniques. Ont tout naturellement été « candidats » et explorés, les gènes codant pour des composants du système sérotoninergique, comme la tryptophane hydroxylase qui intervient dans la synthèse de la sérotonine

(Abbar et coll., 2001 ; Bellivier et coll., 2004) ainsi que le transporteur de la sérotonine (Bellivier et coll., 2000 ; Courtet et coll., 2001) qui sont tous deux associés aux conduites suicidaires, quel que soit le diagnostic psychiatrique principal. Dans ces études, l'allèle A du polymorphisme A218C de l'intron 7 du gène de la tryptophane hydroxylase est plus fréquent chez les patients suicidants, avec un accroissement de 15 à 20 % par rapport aux témoins. De même, l'allèle court (« s ») du polymorphisme d'insertion/délétion du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) présente une fréquence augmentée chez les suicidants par rapport aux témoins, avec en moyenne 50 % d'allèle « s » chez les suicidants violents contre 30 à 35 % chez les témoins. Les associations entre ces polymorphismes et les conduites suicidaires sont vérifiées quel que soit le diagnostic de la pathologie psychiatrique principale. Ces allèles de vulnérabilité sont associés à des *odd ratios* inférieurs à 3. Le poids de ces facteurs dans le déterminisme des conduites suicidaires est donc relativement faible, confirmant l'étiologie multifactorielle des conduites suicidaires et traduisant une interaction probable entre plusieurs facteurs génétiques de faible effet et des facteurs environnementaux et liés au développement.

**En conclusion**, l'hétérogénéité phénotypique des conduites suicidaires reste une difficulté majeure pour l'analyse des différents facteurs de risque. Dans la mesure où les conduites suicidaires sont des entités morbides complexes multifactorielles, il est vraisemblable que cette hétérogénéité clinique soit en partie le reflet d'une hétérogénéité étiologique (en particulier génétique) sous-jacente. L'analyse de l'hétérogénéité phénotypique des conduites suicidaires représente donc un enjeu majeur pour l'analyse de la composante génétique.

Le poids des facteurs génétiques paraît en effet variable d'un sous-groupe à l'autre. Les conduites suicidaires graves associées à une létalité élevée constituent un sous-groupe particulièrement intéressant à étudier. De ce point de vue, les études cliniques et biologiques des sujets décédés par suicide paraissent donc très importantes pour l'analyse de la composante génétique. Les outils de l'autopsie psychologique sont particulièrement intéressants à développer pour la caractérisation phénotypique rétrospective. Le développement d'études des sujets décédés par suicide faisant appel à ces outils est un enjeu majeur pour l'identification des facteurs de risque suicidaire et pour l'analyse de leurs interactions.

Comme en témoigne le taux de concordance entre jumeaux monozygotes, le poids des facteurs génétiques dans le déterminisme des conduites suicidaires, bien que variable d'un sous-groupe de patients à un autre, paraît faible. Ce relatif faible poids des facteurs génétiques en interaction avec de nombreux facteurs environnementaux ou liés au développement, laisse envisager que les études génétiques ne pourront pas améliorer la validité de l'autopsie psychologique pour porter le diagnostic de suicide en cas de mort suspecte.

L'analyse de l'hétérogénéité phénotypique des conduites suicidaires menée dans le cadre de l'autopsie psychologique pourrait par conséquent représenter un intérêt majeur pour une meilleure connaissance de la composante génétique dans la prédisposition au comportement suicidaire.

## BIBLIOGRAPHIE

- ABBAR M, COURTET P, BELLIVIER F, LEBOYER M, BOULENGER JP. et coll. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene. *Mol Psychiatry* 2001, **6** : 268-273
- ASBERG M, TRASKMAN L, THOREN P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor ? *Arch Gen Psychiatry* 1976, **33** : 1193-1197
- BELLIVIER F, SZOKE A, HENRY C, LACOSTE J, BOTTOS C. et coll. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 319-322
- BELLIVIER F, CHASTE P, MALAFOSSE A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior : a meta-analysis. *Am J Med Genet* 2004, **124B** : 87-91
- BRENT DA, BRIDGE J, JOHNSON BA, CONNOLLY J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 1145-1152
- BRENT DA, OQUENDO M, BIRMAHER B, GREENHILL L, KOLKO D. et coll. Familial pathways to early-onset suicide attempt : risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry* 2002, **59** : 801-807
- COOPER SJ, KELLY CB, KING DJ. 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid and prediction of suicidal behaviour in schizophrenia. *Lancet* 1992, **340** : 940-941
- COURTET P, BAUD P, ABBAR M, BOULENGER JP, CASTELNAU D. et coll. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 2001, **6** : 338-341
- EGELAND JA, SUSSEX JN. Suicide and family loading for affective disorders. *Jama* 1985, **254** : 915-918
- MITTERAUER B, LEIBETSEDER M, PRITZ WF, SORGO G. Comparisons of psychopathological phenomena of 422 manic-depressive patients with suicide-positive and suicide-negative family history. *Acta Psychiatr Scand* 1988, **77** : 438-442
- ROY A. Family history of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 971-974
- ROY A, SEGAL NL, CENTERWALL BS, ROBINETTE CD. Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 29-32
- ROY A, SEGAL NL, SARCHIAPONE M. Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 1075-1076
- ROY A, SEGAL NL. Suicidal behavior in twins : a replication. *J Affect Disord* 2001, **66** : 71-74
- SCHULSINGER F, KETY S, ROSENTHAL D, WENDER P. A family study of suicide. In : SCHOU M, STROMGREN E. (eds). *Origins, prevention and treatment of affective disorders*. Orlando, Fla, Academic Press Inc. 1979 : 277-287