

3

Apport des marqueurs biologiques dans le cadre de la prévention du suicide

L'évaluation des marqueurs biologiques dans le contexte de la prévention du suicide s'appuie sur la détermination de paramètres biologiques *post mortem* ou chez des patients ayant effectué une tentative de suicide, violente ou non. Les modifications biologiques en lien avec le comportement suicidaire ont fait l'objet d'études parfois contradictoires ou dont les résultats n'ont pas été retrouvés par tous.

Dans le risque suicidaire, il semble, d'une part, qu'il existerait des déterminants neurobiologiques indépendants des pathologies psychiatriques et, d'autre part, que la vulnérabilité au suicide résulterait de l'interaction entre des facteurs « trait » et des facteurs « état » qui seraient eux-mêmes influencés par des facteurs déclenchants (environnementaux). Certains déterminants neurobiologiques participeraient à ces facteurs « trait » ou « état ».

Les facteurs « trait » correspondraient à des facteurs de prédisposition au suicide. Ils regrouperaient des entités cliniques telles que les troubles de la personnalité, les conduites addictives, des troubles du comportement comme l'impulsivité ou l'agressivité. Ces facteurs « trait » seraient dépendants de facteurs génétiques et de facteurs d'événements de vie traumatisants notamment dans l'enfance ; ils seraient sous-tendus par un dysfonctionnement du système sérotoninergique, et pourraient avoir des bases communes génétiques et biologiques.

Il a été montré que les comportements addictifs, l'alcoolisme (Murphy, 1988 ; Murphy et coll., 1990, 1992 ; Roy, 1986 ; Dulit, 1990 ; Marzuk, 1988) et le tabagisme (Breslau et coll., 1993 ; Mann et coll., 1999 ; Malone et coll., 2003) augmentent le risque suicidaire et qu'il existe une relation entre des traits d'impulsivité-agressivité, les toxicomanies, la dépression et le tabagisme (Breslau et coll., 1993 ; Brent et coll., 1994 ; Cornelius et coll., 1995).

Les facteurs « état » correspondraient quant à eux à des pathologies psychiatriques aiguës (épisode de dépression majeure, par exemple). Ils seraient sous

la dépendance d'évènements déclenchants tels que des stressseurs psychosociaux. Une hyperactivité de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (directement impliqué dans le stress) ainsi qu'un dysfonctionnement du système noradrénergique sous-tendraient les réactions aux évènements stressants (Mann et coll., 1999 ; Mann, 2003 ; Van Heeringen, 2003).

Le modèle de Van Heeringen (2003) (figure 3.1) repose sur la notion de seuil de comportement suicidaire lié à l'interaction des facteurs « trait » et « état ». Mann (1999, 2003) propose un modèle plus élaboré de prédisposition stress-dépendante au comportement suicidaire intégrant des composantes cliniques et biologiques interdépendantes (*stress-diathesis model*) (figure 3.2).

Le facteur prédictif majeur du risque suicidaire, sur le plan clinique, est la notion d'antécédents de tentative de suicide.

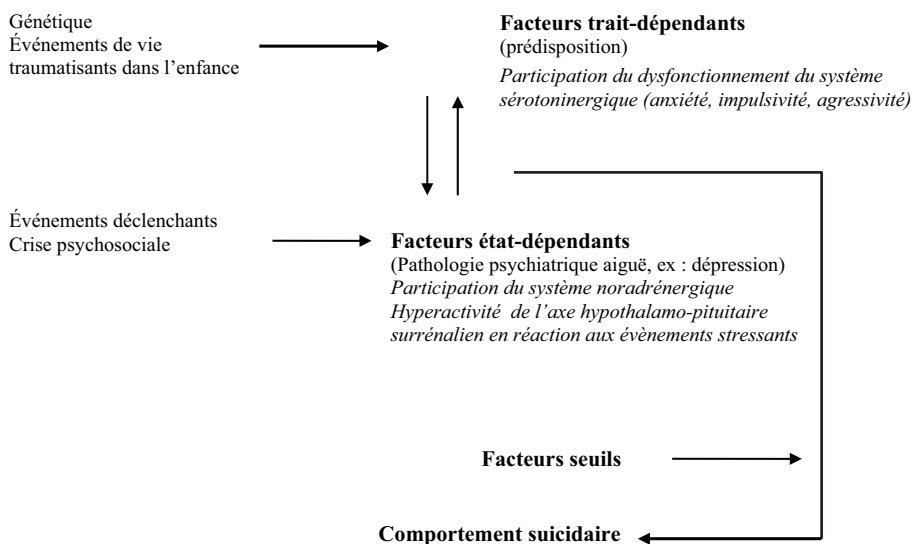


Figure 3.1 : Modèle de Van Heeringen (2003) de l'interaction entre facteurs « trait » et facteurs « état » dans le comportement suicidaire et participation des facteurs neurobiologiques

Dysfonctionnement du système sérotoninergique dans la dépression et le suicide

Au niveau central, le système sérotoninergique est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques (vigilance, sommeil, activité mnésique, perception de la douleur, comportement alimentaire, comportement sexuel,

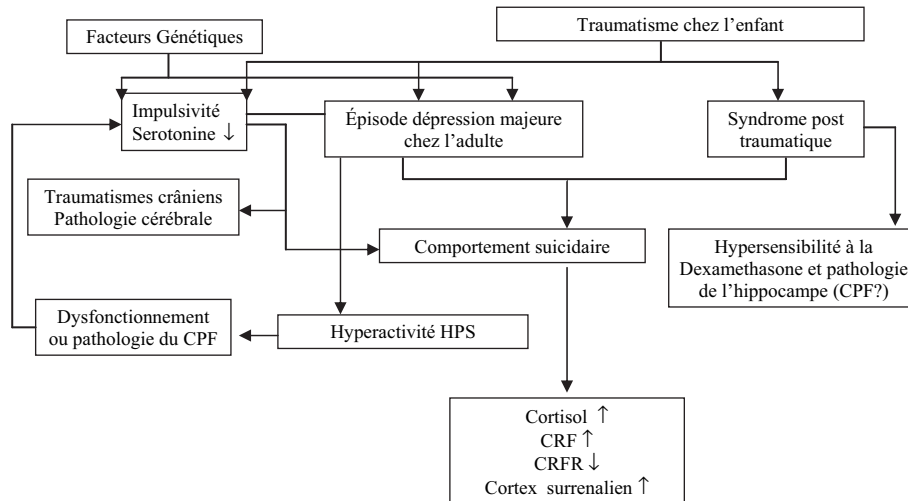


Figure 3.2 : Modèle de Mann (2003) des effets de facteurs génétiques, de pathologies cérébrales, de traumatismes au cours du développement (exemple abus sexuel) sur les pathologies dépressives et l'impulsivité en relation avec le comportement suicidaire

CPF : cortex préfrontal ; HPS : axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien ; CRF : *corticotrophin releasing factor* ; CRFR : CRF récepteur

thermorégulation, vomissement) ainsi que dans la régulation des états affectifs (réponse émotionnelle, états d'anxiété, états dépressifs), les états hallucinatoires et l'agressivité.

Il existe de nombreux sous-types de récepteurs sérotoninergiques. Les familles des récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂ sont les plus connues pour leur implication dans les troubles liés au comportement suicidaire. Tous les récepteurs sérotoninergiques sont situés sur la membrane postsynaptique des neurones cibles. Ils sont couplés à des systèmes de seconds messagers ou de conductances ioniques. Au niveau de l'hippocampe et du cortex frontal, les récepteurs 5HT_{1A} postsynaptiques seraient impliqués dans l'anxiété, la dépression et la régulation centrale de la pression artérielle. Les récepteurs 5-HT₂ postsynaptiques sont principalement retrouvés au niveau du cortex frontal et auraient un rôle dans le sommeil, les comportements hallucinatoires et aversifs ainsi qu'un rôle inhibiteur sur la libération de noradrénaline au niveau de l'hippocampe.

Il existe, en outre, des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A}, prédominant dans les noyaux du raphé sur les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques, et des autorécepteurs présynaptiques 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}. La stimulation des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} inhibe la décharge (*firing*) des neurones sérotoninergiques, celle des autorécepteurs présynaptiques 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} freine la libération de sérotonine.

Au niveau périphérique, la sérotonine joue un rôle dans la motricité gastro-intestinale et les sécrétions digestives et intervient dans la vasomotricité et l'agrégation plaquettaire.

La sérotonine cérébrale est entièrement synthétisée localement à partir du tryptophane, acide aminé essentiel apporté par l'alimentation, qui traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE) grâce à un transporteur, support d'une compétition par d'autres acides aminés pouvant ainsi moduler la synthèse et donc le taux de sérotonine cérébrale.

Le tryptophane pénètre ensuite dans le neurone sérotoninergique grâce à un transporteur spécifique. Là, la tryptophane-hydroxylase transforme le tryptophane en 5-hydroxytryptophane qui est ensuite décarboxylé en présence de vitamine B6. La sérotonine ainsi formée dans les corps cellulaires des noyaux du raphé est transportée au niveau des terminaisons dendritiques et axonales (Borel et coll., 1997).

La dégradation principale de la sérotonine s'effectue par la monoamine oxydase A (MAO-A) relayée par une aldéhyde déshydrogénase pour conduire à la formation d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA), métabolite principal de la sérotonine.

Différents facteurs interviennent sur l'activité des MAO, dont l'âge, le sexe et le tabagisme qui inhibe l'activité de la MAO-B de l'ordre de 40 % et l'activité de la MAO-A de l'ordre de 25 % (Berlin et coll., 1995, 2000).

Chez l'homme, le dosage de la sérotonine peut s'effectuer dans différents fluides biologiques : liquide céphalorachidien (LCR), plasma et urines. Il est important de souligner que son taux varie en fonction de différents facteurs dont l'âge, le sexe, l'alimentation et le cycle nyctéméral. Il est donc nécessaire dans les études de comparer les patients à des témoins appariés par l'âge, le sexe et le moment de prélèvement (Tam et coll., 1985).

Les caractéristiques du système sérotoninergique ont été analysées au niveau du LCR ou *post mortem* dans différentes aires cérébrales, et comparées chez des sujets ayant un comportement suicidaire et des patients atteints de trouble dépressif ayant ou non commis un suicide.

Analyses du 5-HIAA dans le liquide céphalorachidien

La première mise en évidence de l'implication de la neurotransmission sérotoninergique dans la pathogénèse du comportement suicidaire provient d'études mesurant le 5-HIAA dans le LCR.

En effet, les travaux d'Asberg et coll. (1976) sur les déprimés unipolaires, montrent l'existence d'une corrélation entre des taux bas en 5-HIAA dans le LCR et les antécédents suicidaires. De nombreuses études ont confirmé que les patients déprimés ayant commis un suicide présentaient des taux de 5-HIAA dans le LCR plus bas que les déprimés n'ayant pas commis de

suicide ou les témoins (Träskman et coll., 1981 ; Banki et coll., 1984 ; Mann et coll., 1992). Toutefois, ce résultat ne semble pas s'appliquer à tous les types de dépression car chez les patients suicidés présentant une dépression bipolaire, les taux de 5-HIAA dans le LCR ont été retrouvés identiques à ceux des témoins (Berrettini et coll., 1986 ; Asberg, 1989). Par la suite, d'autres études ont montré dans le LCR des patients déprimés ou schizophrènes ou présentant des troubles de la personnalité et ayant commis un suicide, surtout violent, des taux de 5-HIAA inférieurs à ceux obtenus chez les mêmes types de patients n'ayant pas commis de suicide (Asberg, 1976 ; Stein et coll., 1993 ; Mann 1999 ; Placidi et coll., 2001).

Le tableau 3.I résume les différents résultats concernant les actes suicidaires où 2/3 des études retrouvent cette anomalie (Placidi et coll., 2001).

La diminution de 5-HIAA dans le LCR est d'autant plus marquée que le suicide est violent (Agren, 1980 ; Van Praag, 1982 ; Brown et coll., 1979 ; 1992 ; Stein et coll., 1993 ; Mann et Malone, 1997).

Des taux réduits de 5-HIAA dans le LCR sont également associés à des actes hétéro-agressifs et ont été décrits chez des patients présentant des troubles de la personnalité (Brown, 1979, 1982) ou une toxicomanie alcoolique (Linson, 1991), ainsi que chez des criminels impulsifs violents (Linnoila, 1983 ; Virkkunen, 1989) ou des singes agressifs (Higley, 1992 ; Mehlmann, 1994 ; Mann et coll., 1999, 2001).

L'impulsivité est un concept transnosographique lié à une anomalie de contrôle de l'action qui peut être observée dans diverses pathologies psychiatriques, mais semble plus fréquemment rencontrée chez les patients présentant des traits de personnalité pathologique. La mesure de l'impulsivité a été réalisée de différentes manières.

Linnoila et coll. (1983), ont distingué les criminels non impulsifs, au sens où leur acte était prémédité, des criminels impulsifs, dans le cas contraire (acte non prémédité). Les travaux de Brown et coll. (1982, 1983) se sont appuyés sur le diagnostic de personnalité pathologique à partir du DSM-III, ce critère constituant le mode d'inclusion des sujets dans leurs études. Les auteurs suédois ont utilisé des échelles de personnalité établies à partir de tests de personnalité (Träskman et coll., 1981). D'autres auteurs, comme Faustmann et coll. (1989) se sont intéressés aux morts violentes et se sont appuyés sur ce critère pour étudier la notion d'impulsivité et ses relations avec l'abaissement du taux de 5 HIAA dans le LCR.

Concernant les actes suicidaires, il a été observé une corrélation négative entre les taux de 5-HIAA dans le LCR et la létalité de l'acte (Mann et coll., 1993), ainsi qu'avec l'impulsivité chez des patients ayant effectué une tentative de suicide violent (Cremniter et coll., 1999). Dans cette dernière étude, il a été trouvé un taux normal de 5-HIAA dans le LCR des patients non impulsifs ayant fait une tentative de suicide violent, alors que les sujets impulsifs présentaient en moyenne une baisse de 60 % du taux de 5-HIAA

Tableau 3.1 : Métabolites des neurotransmetteurs dans le liquide céphalorachidien (LCR)

Références	Caractéristiques des patients	Résultats LCR		
		5-HIAA	HVA	MHPG
Asberg et coll., 1976	TS (dépression unipolaire) n = 15	Pas TS (dépression unipolaire) n = 53	Pas analysé	Non reporté
Agren, 1980	Dépression unipolaire n = 21	Bipolaire n = 12	Non reporté	Baisse TS unipolaires
Träskman et coll., 1981	TS violente n = 8	TS non violente n = 22	Baisse des TS (unipolaires)	Pas de différence
Brown et coll., 1982	Personnalité borderline TS n = 5	Troubles de la personnalité pas TS n = 7	Baisse des TS violente	Pas de différence
Roy-Byrbe et coll., 1983	TS (troubles affectifs) n = 24	Pas TS (troubles affectifs) n = 53	Baisse des TS	Non reporté
Banki et coll., 1984	TS violente (dépression, schizophrénie) n = 18	TS non violente (dépression, schizophrénie) n = 34	Baisse des TS violente	Augmentation des suicides dépressifs non violents
Lidberg et coll., 1984	Criminels et TS n = 38	Contrôle normal n = 32	Baisse des TS violente	Non reporté
Berrettini et coll., 1986	TS (euthymic bipolaire) n = 6	pas TS (euthymic bipolaire) n = 20	Baisse des criminels et TS	Non reporté
Edman et coll., 1986	TS (dépression) n = 24	Contrôle normal n = 32	Pas de différence	Pas de différence
Roy et coll., 1986	TS (dépression) n = 19	Pas TS (dépressif) n = 8	Baisse des TS	Non reporté
Jones et coll., 1990	TS (dépression) n = 12	Pas TS (dépression) n = 9	Pas de différence	Baisse des TS dépressives
Gardner et coll., 1990	TS borderline n = 12	Pas TS borderline n = 5	Baisse des TS	Non reporté
Träskman-Bendz et coll., 1992	TS violente n = 18	TS non violente n = 43	Baisse des TS violente	Pas de différence
Virkkunen et coll., 1994	Criminel impulsif alcoolique n = 43	Criminel non impulsif alcoolique n = 15	Baisse de l'impulsivité alcoolique dans les TS	Pas de différence
Mann et coll., 1996	TS (dépression) n = 46	Pas TS (dépression) n = 21	Baisse TS degré élevé de planification et létalité	Pas de différence
Mann et Malone, 1997	Faible TS mortelle n = 14	Fort TS mortelle n = 8	Baisse TS degré élevé de létalité	Pas de différence
Cremniter et coll., 1999	TS violente impulsive et non impulsive n = 23	Contrôle normal n = 23	Baisse des TS violente et impulsive	Pas de différence

5-HIAA : Acide 5-hydroxyindolacétique ; HVA : acide homovanillique ; MHPG : methoxy-hydroxy-phenylglycol ; TS : tentative de suicide

comparativement aux témoins, la diminution obtenue globalement chez les patients impulsifs et non impulsifs étant de 30 %, analogue à celle décrite par les travaux princeps d'Asberg et coll. (1976).

Concernant les sujets agressifs, il a été rapporté une corrélation négative du taux de 5-HIAA dans le LCR avec la sévérité du passé d'agression (Mann et coll., 1997), l'irritabilité, l'hostilité, les homicides impulsifs ou la pyromanie (Mann, 2000).

Le suivi des patients a montré que ceux qui avaient les taux de 5-HIAA dans le LCR les plus bas, présentaient le plus grand risque de récurrence dans leur comportement suicidaire (Asberg et coll., 1976 ; Roy et coll., 1989 ; Brown et Linnoila, 1990 ; Cooper et coll., 1992 ; Nordström et coll., 1994).

C'est également le cas pour le risque de récurrence des comportements agressifs chez des jeunes garçons présentant des troubles des conduites (Kruesi et coll., 1992) ou chez des adultes récidivistes (Virkkunen et coll., 1989).

En résumé, le taux de 5-HIAA dans le LCR semble être un trait biologique qui pourrait prédire un comportement suicidaire (Cooper, 1992 ; Nordström, 1994) ou criminel (Mann et coll., 1999 ; Mann, 2003 ; Davidson et coll., 2000).

Analyses *post mortem* de sujets décédés de suicide

Le système sérotoninergique a été étudié *post mortem* chez des sujets décédés de suicide et/ou présentant une pathologie dépressive.

Analyse des taux cérébraux de sérotonine et 5-HIAA

Au niveau du cerveau, 5 études sur 7 ont montré une diminution de 5-HT et 5-HIAA dans les noyaux du raphé et de l'hypothalamus (Birkmayer et Riederer, 1975 ; Stanley et Mann, 1983). En revanche, seulement 3 études sur 8 ont mis en évidence une diminution de 5-HIAA au niveau du cortex préfrontal (Horton, 1992 ; Lagattuta et coll., 1992 ; Arango et Mann, 1992 ; Mann, 1994, 2000).

Ces taux tissulaires modestement abaissés, indépendamment du diagnostic psychiatrique, ont été considérés comme corroborant les diminutions de 5-HIAA observées dans le LCR (Mann, 1998).

Études des récepteurs et du transporteur de la sérotonine dans différentes aires cérébrales

De nombreuses études *post mortem* ont été réalisées sur le système sérotoninergique à partir de tissu cérébral de sujets victimes de suicide ou de sujets décédés qui présentaient une pathologie dépressive.

La revue de Stockmeier (2003) reprend les résultats obtenus *post mortem* au niveau des récepteurs 5-HT_{1A} pré- et postsynaptiques, et des récepteurs

5-HT_{2A} postsynaptiques dont la fonctionnalité est très différente, ainsi que des transporteurs de la sérotonine au niveau des corps cellulaires du raphé et des terminaisons nerveuses présynaptiques. Les études les plus récentes sont mieux documentées sur le plan clinique.

Concernant les récepteurs sérotoninergiques au niveau du cortex cérébral et de l'hippocampe, le tableau 3.II présente une revue des résultats obtenus (Stockmeier, 2003) pour les récepteurs 5-HT_{1A}. Quatre études sur 9 rapportent une augmentation de ces récepteurs considérés essentiellement comme postsynaptiques dans les structures étudiées à l'aide d'un seul ligand antagoniste (8-OH-DPAT[³H]).

Le tableau 3.III présente une revue des résultats obtenus (Stockmeier, 2003) concernant les récepteurs 5-HT_{2A} dans diverses zones cérébrales dans le suicide et la dépression regroupant 20 études *post mortem*.

L'augmentation des récepteurs 5-HT_{2A} est fréquemment citée comme base de l'hypothèse des altérations de la neurotransmission sérotoninergique dans le suicide et les troubles dépressifs. Au cours des études, trois ligands différents ont été utilisés : le spiperidol[³H], la kétansérine[³H] et le LSD[¹²⁵I]. Les résultats sont là encore très controversés.

Au niveau du cortex préfrontal, sur les 6 études ne présentant pas d'information psychiatrique, 5 ont trouvé une augmentation des récepteurs 5-HT_{2A} par rapport à des sujets non suicidés appariés par l'âge, tandis qu'une étude a rapporté une diminution de ces récepteurs.

En revanche, sur les 10 études bien documentées de victimes de suicide, 2 études ont rapporté une augmentation des récepteurs 5-HT_{2A}, alors que 8 études, dont une très bien documentée sur le plan psychiatrique et thérapeutique (Lowther et coll., 1994), n'ont pas détecté de changement significatif.

Au niveau de l'hippocampe, 2 études ont rapporté une diminution du nombre des récepteurs 5-HT_{2A} chez des patients victimes de suicide et dépressifs alors que 4 autres études n'ont pas trouvé de variation significative.

Il est difficile d'expliquer cette disparité de résultats. Certains auteurs suggèrent qu'il existe des sous-groupes différents parmi les sujets suicidés (Cowen, 1996). D'autres soulignent une disparité d'âge entre les victimes des différentes études (Lowther et coll., 1994). Or, le nombre de sites 5-HT₂ au niveau du cortex a été corrélé négativement avec l'âge (Marcusson et coll., 1984 ; Cheetham et coll., 1988 ; Lowther et coll., 1994). Il paraît donc nécessaire d'utiliser des témoins appariés par âge. D'autres hypothèses ont été émises pour expliquer cette disparité : un délai plus ou moins long entre décès et congélation du tissu cérébral ou la prise antérieure d'antidépresseurs chez certains individus pouvant modifier le nombre de récepteurs 5-HT_{2A} dans le cortex frontal (Yates et coll., 1990).

Tableau 3.II : Résumé des études *post mortem* portant sur les récepteurs 5HT_{1A} au niveau des tissus cérébraux dans le suicide et la dépression

Radioligand	Echantillon tissulaire	Aire cérébrale	Résultat dans suicide ou dépression	Suicide	Axe I diagnostic	Source/critères diagnostiques	Evaluation sujet	Référence
[3H]8-OHDPAT	Homogenat	CPF 8,9	↗ Bmax pour les non violents	Oui	Inconnu		Non documenté	Matsubara et coll., 1991
[3H]8-OHDPAT	Homogenat et coupes	Différentes régions CPF, hippocampe	Pas de changement	Oui	Dépression majeure dans le groupe	Rapport médical/non fixé	Non documenté	Dillon et coll., 1991
[3H]8-OHDPAT	Coupes	Cortex temporal et hippocampe	↗ aires corticales, ↗ dans CA1 et CA3	Oui	Longue maladie affective probable	Informateurs/non fixé	Historique non documenté	Joyce et coll., 1993
[3H]8-OHDPAT	Homogenat	CPF 9,10,11	Pas de changement pour les violents ou non violents	Oui	Symptômes dépressifs dans le groupe	Rapport médical/non fixé	Historique non documenté	Arranz et coll., 1994
[3H]8-OHDPAT	Coupes	CPF 8,9,11,12,24,32,45,46,47	↗ CPF aires 45 et 46	Oui	Inconnu		Historique non documenté	Arango et coll., 1995
[3H]8-OHDPAT	Homogenat	Cortex frontal, hippocampe	Pas de changement	Oui	Dépression endogène, syndrome dépressif	Rapport médical/beskow	Historique non documenté	Lowther et coll., 1997
[3H]8-OHDPAT	Coupes	CPF 10, hippocampe	Pas de changement	Oui	Épisode de dépression majeure dans les semaines précédant la mort	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Stockmeier et coll., 1997
[3H]8-OHDPAT	Coupes	Raphé mésentéphalé dorsal	↗ noyau dorsal et ventrolatéral	Oui	Épisode de dépression majeure dans les semaines précédant la mort	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Stockmeier et coll., 1998
[3H]8-OHDPAT	Coupes	Tronc cérébral, raphé dorsal	Pas de changement mais ↘ du volume du raphé dorsal	Oui	Épisode de dépression majeure durant toute la vie	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Arango et coll., 2001

Bmax : liaison maximale ; CPF : cortex préfrontal

Tableau 3.III : Résumé des études concernant les récepteurs 5HT_{2A} dans les tissus cérébraux dans le suicide et la dépression post mortem (d'après Stockmeier, 2003)

Radioligand	Echantillon tissulaire	Aire cérébrale	Résultat dans suicide ou dépression	Suicide	Axe 1 diagnostique	Source/Critères diagnostiques	Évaluation du sujet	Références
[³ H]ispiperone	Homogenat	CPF 8,9	↗ Bmax	Oui	Inconnu		Non documenté	Stanley and Man, 1983
[³ H]ketansérine	Homogenat	CPF 8,9	Pas de changement	Oui	Déprimé ou inconnu	Dossier clinique/non défini	Non documenté	Owen et coll., 1983
[³ H]ketansérine	Homogenat	CPF 10	Pas de changement	Oui	Désordre dépressif mixte	Dossier clinique/non défini	Non documenté	Crow et coll., 1984
[³ H]ketansérine	Homogenat	Cortex frontal	Pas de changement	Oui	Dépression, schizophrénie	Dossier clinique/non défini	Non documenté	Owen et coll., 1986
[³ H]ispiperone	Homogenat	CPF 8,9	↗ Bmax	Oui	Inconnu		Non documenté	Mann et coll., 1986
[³ H]ketansérine	Homogenat	CPF 10	Pas de changement	Non	EDM, dysthymie	Rapport médical/DSM-III	Historique non documenté	McKeith et coll., 1987
[³ H]ketansérine	Homogenat	CPF 10 et hippocampe	pas de changement dans CFP, ↘ dans l'hippocampe	Oui	Dépression endogène, syndrome dépressif	Rapport médical	Historique non documenté	Cheetham et coll., 1988
[³ H]ispiperone	Homogenat	CPF 8,9	↗ Bmax seulement pour les suicides violents	Oui	Inconnu		Non documenté	Arora and Meltzer, 1989a
[¹²⁵ I]LSD	Homogenat et coupes	CPF 9	↗ Bmax et ↗ dans les coupes	Oui	Inconnu		Historique non documenté	Arango et coll., 1990
[³ H]ketansérine	Homogenat et coupes	CPF et hippocampe	↘ Bmax ↘ dans les coupes du CFP seulement	Oui	Inconnu		Non documenté	Gross-Isseroff et coll., 1990
[³ H]ketansérine	Coupes	CPF 9	↗ couches médianes	Non défini	EDM, seulement 4 patients sans traitement	Rapport médical/DSM-III	Historique non documenté	Yates e coll., 1990

Tableau 3.III (suite)

Radioligand	Echantillon tissulaire	Aire cérébrale	Résultat dans suicide ou dépression	Suicide	Axe 1 diagnostique	Source/Critères diagnostiques	Evaluation du sujet	Références
[3H]ketansérine	Homogenat	CPF 10	↗ Bmax	Oui	Psychotiques	Rapport médical/DSM-III-R	Psychotique, mort par cause naturelle	Laruelle et coll., 1993
[3H]ketansérine	Homogenat	CPF 9, amygdale	↗ Bmax	Oui	Déprimés unipolaires ou bipolaires	Informateurs et rapport médical/DSM-III	Historique non documenté	Hrdina et coll., 1993
[1 ²⁵ I]LSD	Coupes	Cortex temporal et hippocampe	Pas de changement	Oui	Trouble affectif probable	Informateurs/non défini	Historique non documenté	Joyce et coll., 1993
[3H]ketansérine	Homogenat	CPF 9, 10, 11	Pas de changement pour les violents ou non violents	Oui	Symptômes de dépression	Rapport médical/non défini	Historique non documenté	Arranz et coll., 1994
[3H]spiperone [3H]ketansérine	Homogenat	CPF 10, hippocampe	Pas de changement	Oui	Dépression endogène, syndrome dépressif	Rapport médical	Historique non documenté	Lowther et coll., 1994
[3H]ketansérine	Coupes	CPF 10, hippocampe	Pas de changement	Oui	Episode de dépression majeure dans les semaines précédant la mort	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Stockmeier et coll., 1997
[3H]ketansérine	Homogenat	CPF 8,9	↗ Bmax	Oui	Inconnu		Non documenté	Turecki et coll., 1999
[3H]ketansérine	Homogenat	CPF 9, 10, 11, hippocampe	CPF, ↘ Bmax dans l'hippocampe	Oui	Symptômes de dépression	Informateurs/DSM-III-R	Informateurs/DSM-III-R	Rosel et coll., 2000
[1 ²⁵ I]LSD	Homogenat	CPF 8, 9	↗ Bmax	Oui	Toute population, adolescents	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Pandey et coll., 2002

Bmax : liaison maximale ; CPF : cortex préfrontal

En résumé, la liaison de l'agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) semble augmentée chez les sujets suicidés, notamment dans le cortex préfrontal ventrolatéral, alors qu'aucun changement significatif n'a pu être détecté dans d'autres régions du cortex préfrontal ou de l'hippocampe chez des victimes du suicide, avec ou sans diagnostic de dépression. S'agissant des récepteurs 5-HT_{2A}, 7 études ont mis en évidence leur augmentation au niveau du cortex préfrontal dorsal, dont une seule présentait un groupe de patients déprimés psychiatriquement homogène, quoique associant patients unipolaires et bipolaires. Il est difficile de dire si cette altération est due à la dépression *per se* ou au suicide lui-même.

Concernant le transporteur de la sérotonine (5-HTT) au niveau du cortex cérébral et de l'hippocampe, le tableau 3.IV présente une revue des résultats, là encore controversés, obtenus *post mortem* dans diverses zones cérébrales dans le suicide et la dépression. (Stockmeier, 2003). Au cours de ces travaux, 5 ligands différents ont été utilisés. Avec l'imipramine[³H], peu spécifique, 2 études ont trouvé une augmentation de la liaison, 2 une diminution et 5 pas de modification au niveau du cortex frontal de victimes de suicide. Parmi les autres études utilisant des ligands plus sélectifs (la cyanoimipramine[³H], la paroxétine[³H], le citalopram[³H] et le RTI[¹²⁵I]) et effectuées essentiellement chez des patients décédés de suicide lors d'un épisode dépressif, 4 ont montré une diminution et 4 l'absence de modification de la liaison du ligand au niveau du cortex cérébral.

Au total, au niveau des terminaisons présynaptiques, 7 études concluent à une diminution, une étude à une augmentation et 7 à une absence de modification de la liaison aux sites du transporteur de la 5-HT. Toutefois, l'évaluation récente par autoradiographie des sites du transporteur de la 5-HT *post mortem* au niveau de différentes régions du cortex préfrontal, et comparant des patients décédés de suicide et non traités par antidépresseurs à des patients ayant présenté des épisodes de dépression majeure (à la fois unipolaire et bipolaire) a permis de localiser la diminution des sites du transporteur, associée au suicide, au niveau du cortex préfrontal ventromédian. En revanche, dans la dépression, cette anomalie est observée plus précisément dans la région dorsolatérale du cortex préfrontal (Mann, 2000).

Le cortex préfrontal ventromédian est une zone plus impliquée dans les émotions, le stress et les fonctions cognitives. L'étude d'Arango et coll. (1995) a montré l'association particulière au niveau du cortex préfrontal ventromédian de la diminution du site de liaison du transporteur présynaptique de la sérotonine (ligand cyanoimipramine[³H]) alors que les récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques (ligand 8-OH-DPAT[³H]) étaient augmentés chez un groupe de victimes de suicide par rapport à des sujets contrôle appariés. Une augmentation des récepteurs postsynaptiques est considérée comme pouvant être une réponse compensatrice à une faible activité des neurones sérotoninergiques. Cette association anatomique semble caractériser le

suicide et indiquer une moindre activation sérotoninergique qui peut correspondre à une diminution de l'inhibition comportementale et une plus grande probabilité de passage à l'acte suicidaire (Mann, 2003).

Concernant la mesure *post mortem* des paramètres sérotoninergiques au niveau du noyau du raphé dorsal, les études animales ont démontré que les récepteurs 5-HT_{1A} localisés dans les corps cellulaires sérotoninergiques du mésencéphale jouent un rôle important dans la libération de sérotonine au niveau du cortex préfrontal, une région impliquée dans la physiopathologie des épisodes de dépression majeure. L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} du raphé inhibe les décharges électriques des neurones sérotoninergiques et diminue la libération de sérotonine au niveau du cortex préfrontal (Aghajanian et coll., 1987). L'administration chronique de molécules antidépresseurs, telles que les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (IRS), ou les antagonistes des récepteurs NK-1, désensibilisent les récepteurs 5-HT_{1A} du raphé (Blier et de Montigny, 1994 ; Hadjerri et Blier, 2001). Les mécanismes inhibiteurs du récepteur 5-HT_{1A} dans le raphé pourraient être augmentés dans la dépression majeure et pourraient être la cible d'une désensibilisation par les traitements antidépresseurs.

Une altération des mécanismes sérotoninergiques dans le raphé pourrait en effet jouer un rôle important dans la physiopathologie de la dépression majeure et du suicide.

Deux études *post mortem* des récepteurs 5-HT_{1A} au niveau du raphé ont été réalisées en utilisant le 8-OH-DPAT[³H] (tableau 3.II). Stockmeier et coll. (1998) ont observé une augmentation significative de ces récepteurs dans la partie dorsale et ventrolatérale du raphé dorsal, chez des victimes de suicide présentant un épisode de dépression majeure (EDM) comparativement à des sujets témoins normaux appariés par l'âge, aucun des sujets étudiés ne présentant des conduites addictives. Arango et coll. (2001) n'ont pas rapporté de modification de la densité de ces récepteurs au niveau du raphé dorsal ou médian, mais une diminution significative du volume de ces deux aires du raphé. L'augmentation de la liaison d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} inhibiteurs observée au niveau du raphé par Stockmeier (1998) apporte un appui à l'hypothèse d'une diminution d'activité des neurones sérotoninergiques chez des patients décédés de suicide et présentant un EDM.

Le transporteur de la sérotonine est également exprimé dans le noyau du raphé dorsal du mésencéphale.

La physiopathologie de la dépression et du suicide pourrait impliquer des altérations du transporteur de la sérotonine au niveau des corps cellulaires sérotoninergiques. En dépit du fait que la densité la plus forte des 5-HTT se situe dans le noyau du raphé, il n'existe que trois études ayant cherché à évaluer le nombre de sites de transporteurs de la sérotonine au niveau du raphé (tableau 3.IV). Aucune différence significative n'a été trouvée chez des

sujets victimes de suicide et présentant un épisode de dépression majeure, en comparaison avec des sujets normaux quelle que soit la région du raphé étudiée.

La revue de Purselle et Nemeroff (2003) concernant le transporteur de la sérotonine comme potentiel substrat de la biologie du suicide souligne les aspects méthodologiques inhérents à ce type d'études. De futures études au niveau des corps cellulaires sérotoninergiques sont clairement nécessaires pour élucider les changements des 5-HTT comparativement dans la dépression et le suicide.

Etudes de tomographie par émission de positons des récepteurs sérotoninergiques

Les études récentes utilisant la tomographie par émission de positons (PET) effectuées chez des patients dépressifs sont très intéressantes et apportent des éléments de compréhension quant aux contributions respectives du suicide et de la dépression dans les modifications des paramètres neurobiologiques observés. Deux revues détaillent les résultats obtenus (Staley et coll., 1998 ; Stockmeier, 2003).

Les principaux résultats concernant les récepteurs 5-HT_{1A} pré- et postsynaptiques, les récepteurs 5-HT_{2A} postsynaptiques et les transporteurs présynaptiques de la sérotonine présynaptique au niveau des corps cellulaires ainsi que des transmissions neuronales sont résumés dans le tableau 3.V.

Dans les deux études concernant les récepteurs 5-HT_{1A}, il a été montré une diminution des récepteurs présynaptiques (raphé) chez des patients bipolaires (en excluant les patients présentant des idées suicidaires), une diminution des récepteurs postsynaptiques dans différentes aires corticales chez les mêmes patients ainsi que dans un groupe de patients présentant un épisode de dépression majeure (EDM) excluant les sujets bipolaires.

Ces résultats ne corroborent pas les études *post mortem* citées précédemment, les différences pouvant se situer au niveau des diagnostics psychiatriques, du choix des radioligands (agoniste *versus* antagoniste) ou encore du fait que les études *post mortem* ont été réalisées chez des patients victimes de suicide.

Pour ce qui est des récepteurs 5-HT_{2A}, 11 études de PET-SCAN ont été réalisées. Trois d'entre elles montrent une diminution significative du nombre de sites de liaison des récepteurs 5-HT_{2A}. Toutefois, un effet résiduel des traitements antidépresseurs arrêtés depuis 2 ou 3 semaines est hautement probable. Aucune modification n'a été rapportée dans 2 études conduites chez des patients dont les traitements antidépresseurs avaient été arrêtés depuis 3 à 6 mois. L'étude de Meyer et coll. (2003), également réalisée chez des patients sans effet résiduel possible de traitement antidépresseur, a montré une augmentation des récepteurs 5-HT_{2A} au niveau du cortex préfrontal, uniquement chez des sujets dépressifs présentant un score élevé sur une échelle d'index de pessimisme.

Tableau 3.IV : Résumé des études *post mortem* concernant le transporteur de la sérotonine dans les tissus cérébraux dans le suicide et la dépression (d'après Stockmeier, 2003)

Radioligand Liaison non spécifique	Echantillon tissulaire	Aire cérébrale	Résultat dans suicide ou dépression	Suicide	Axe I diagnostic	Source/critères diagnostiques	Evaluation sujet	Références
[³ H]imipramine Desipramine 10 µM	Homogenat	CPF 8,9	↘ Bmax	Oui	Inconnu		Non documenté	Stanley et coll., 1982
[³ H]imipramine Desipramine 10 µM	Homogenat	Cortex frontal	↗ des 2 concentrations de radioligands	Oui	Inconnu		Non documenté	Meyerson et coll., 1982
[³ H]imipramine Desipramine 100 µM	Homogenat	Cortex occipital, hippocampe	↘ Bmax	Inconnu	Dépression unipolaire	Dossier clinique/non fixé	Non documenté	Perry et coll., 1983
[³ H]imipramine Desipramine 10 µM	Homogenat	CPF10	Pas de changement	Oui	Mélange de différents troubles dépressifs	Dossier clinique/non fixé	Non documenté	Crow et coll., 1984
[³ H]imipramine Desipramine 10 µM	Homogenat	Cortex frontal et occipital, hippocampe	Pas de changement	Oui	Dépression, schizophrénie	Dossier clinique/non fixé	Non documenté	Owen et coll., 1986
[³ H]imipramine Desipramine 100 µM ou serotonine 100µM	Homogenat	CPF 8,9	Pas de changement	Oui	Inconnu		Non documenté	Arora et Meltzer, 1989b
[³ H]imipramine Amitriptyline 1nM	Coupes	CPF, hippocampe	Pas de changement dans le CPF, ↗ dans l'hippocampe	Oui	Inconnu		Non documenté	Gross-Isseroff et coll., 1989
[³ H]paroxétine Citalopram 1 µM	Homogenat	CPF 10, cortex occipital, hippocampe	Pas de changement	Oui	Dépression endogène, Syndrome dépressif,	Rapport médical/beskow	Historique non documenté	Lawrence et coll., 1990
[³ H]citalopram Paroxétine 1 µM	Homogenat	CPF 9	↘ Bmax	3/9	Épisode de dépression majeure bipolaire.	Rapport médical/DSM-III-R	Non documenté	Leake et coll., 1991
[3H]paroxétine Fluoxétine 10 µM	Homogenat	CPF 9	Pas de changement	oui	Dépression unipolaire ou bipolaire	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Historique non documenté	Hrdina et coll., 1993
[³ H]cyano-imipramine Desipramine 100 µM	Coupes	Cortex temporal et enthorinal, hippocampe	↘ dans le cortex, pas de changement dans l'hippocampe	Oui	Longue maladie affective probable	Informateur/non fixé	Historique non documenté	Joyce et coll., 1993

Tableau 3.IV (suite)

Radioligand Liaison non spécifique	Echantillon tissulaire	Aire cérébrale	Résultat dans suicide ou dépression	Suicide	Axe I diagnostique	Source/critères diagnostiques	Evaluation sujet	Références
[3H]paroxetine Clomipramine 1 µM	Homogenat	CPF 10, cortex occipital, hippocampe	↘ Bmax	Oui	Non psychotiques	Rapport médical/DSM-III-R	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Laruelle et coll., 1993
[3H]oyano-imipramine Sertraline 1 µM	Coupes	CPF 8,9,11, 12,32,45,46,47	↘ dans le CPF 11,45,46	Oui	Inconnu			Arango et coll., 1995
[¹²⁵ I]RTI Citalopram 100µM	Coupes	CPF 9,10, hippocampe	Pas de changement	Oui	Épisode de dépression majeure, 2 en rémission	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Little et coll., 1997
[3H]imipramine Desipramine 100 µM, Na ⁺ dépendant	Homogenat	CPF10	Pas de changement entre chacune des conditions non spécifiques	Oui	Dépression endogène, Syndrome dépressif,	Rapport médical/beskow	Historique non documenté	Lawrence et coll., 1998
[3H]paroxetine Fluoxetine 1 µM	Coupes	Raphé mésencéphalé dorsal	Pas de changement	Oui	Épisode de dépression majeure dans les semaines précédant la mort	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Bligh-Glover et coll., 2000
[3H]oyano-imipramine Sertraline 1 µM	Coupes	CPF 8,9,11,12,32,45, 46,47	↘ 45,47 dans le suicide ↘ 9,45,46,47, dans les dépressions majeures	Non défini	Histoire d'épisode de dépression majeure unipolaire ou bipolaire	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Mann et coll., 2000
[3H]oyano-imipramine Sertraline 10 µM	Coupes	Tronc cérébral dorsal et raphé médian	Pas de changement mais ↘ du volume du raphé dorsal	Oui	Épisode de dépression majeure durant toute la vie	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Arango et coll., 2001
[3H]paroxetine Citalopram 1 µM	Coupes	Pontine dorsal et raphé médian, locus coeruleus	Pas de changement	Non défini	Épisode de dépression majeure dans les semaines précédant la mort	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Informateurs et rapport médical/DSM-III-R	Klimek et coll., 2003

Bmax : liaison maximale ; CPF : cortex préfrontal.

Tableau 3.V : Résumé des études de neuroimagerie des récepteurs et du transporteur de la sérotonine dans la dépression (d'après Stockmeier, 2003)

Site	Radioligand	Région examinée	Résultats dans la dépression	Axe I diagnosis	Sujets exclus	Traitement psychotrope	Références
Récepteur de la sérotonine-1A	[¹¹ C]WAY-100635	Cortex mésiotemporal, mésencéphale	↘ dans les 2 régions du spectre bipolaire, pas d'effet dans l'épisode de dépression majeur	Spectrum bipolaire (déprimé bipolaire et MDD avec historique familiale bipolaire) DSM-IV	Tentative de suicide. Toxicomanie < 1 an, histoire de dépendance	Pas de traitement depuis 2 semaines (8 semaines sous fluoxétine)	Drevels et coll., 1999
Récepteur de la sérotonine-1A	[¹¹ C]WAY-100635	Cortex temporal moyen, ORB, cingulum antérieur, vICPF, dICPF, mésencéphale	↘ dans le temporal médiane, ORB, singulum antérieur, dICPF pas de traitement antidépresseur	EDM/DSM-IV		Pas de traitement antidépresseur depuis 12 semaines	Sargent et coll., 2000
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹²³ I]ketansérine	Cortex préfrontal, frontal supérieur, frontal inférieur, pariétal	↗ dans le cortex pariétal	EDM/DSM-III-R	Affection bipolaire, relative à la dépendance alcoolique	Pas de traitement antidépresseur depuis 1 semaine	D'haenen et coll., 1992
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹⁸ F]altasérine	ORB et cortex insulaire	↘ dans le cortex orbito insulaire droit	EDM/DSM-III-R		Pas de traitement antidépresseur depuis 3 semaines	Biver et coll., 1997
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹⁸ F]setoperone	Cortex frontal	↘ dans traitement fluoxétine ou fluoxamine face à un non traitement	EDM/DSM-III-R	Alcoolisme	Pas de traitement antidépresseur depuis 5 semaines	Massou et coll., 1997
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹⁸ F]setoperone	Cortex frontal, temporal, pariétal, occipital	↘ dans le traitement pre-clomipramine frontal, ↘ dans toutes les aires après traitement	EDM/DSM-III-R	Toxicomanie	Pas de traitement antidépresseur depuis plus de 2 semaines	Altar-Levy et coll., 1999
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹⁸ F]setoperone	Cortex préfrontal (régions 8, 9, 10, 32, 46)	Pas de changement	EDM/DSM-IV ; plusieurs examens durant le 1er épisode	Tentative < 5 ans, bipolaire, toxicomanie ou non dépendance	Pas de traitement antidépresseur depuis 6 mois	Meyer et coll., 1999

Tableau 3. V (suite)

Site	Radioligand	Région examinée	Résultats dans la dépression	Axe I diagnostic	Sujets exclus	Traitement psychotrope	Références
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹⁸ F]setoperone	Cortex frontal, pariétal, temporal, occipital	Large progression dans toutes les aires après 3-4 semaines de desipramine	EDM/DSM-IV	Toxicomanie ou non dépendance	Pas de traitement par antidépresseur depuis 2 semaines (5 semaines de traitement par fluoxétine)	Yatham et coll., 1999
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹⁸ F]setoperone	Cortex frontal, pariétal, temporal, occipital	Large progression dans beaucoup d'aires	EDM/DSM-IV, plusieurs patients ont une dépression chronique récurrente	Toxicomanie < 6 mois	Pas de traitement par antidépresseur depuis plus de 2 semaines	Yatham et coll., 2000
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹⁸ F]aitaserine	Cortex cingulum, ORB, préfrontal, temporal, pariétal ; amygdale, hippocampe	Pas de changement (chez des patients dépressifs âgés non traités)	EDM/DSM-IV	Toxicomanie	Jamais de traitement par antidépresseur	Meltzer et coll., 1999
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹⁸ F]setoperone	Cortex frontal moyen, ORB, parahippocampe, cingulum antérieur	Pas de dépression chez les jeunes ou sujets âgés. ↘ chez les sujets jeunes seulement avec 6 semaines de traitement à la paroxétine.	EDM/DSM-IV ; plusieurs examens durant le 1er épisode	Tentative < 5 ans, bipolaire, toxicomanie ou non dépendance	Pas de traitement par antidépresseur depuis 3 mois	Meyer et coll., 2001 a,b
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹⁸ F]fluoro-ethyl-siperone	Cortex frontal	↗ dans la réponse de paroxétine face à une non réponse ↘ cortex	EDM/DSM-IV	Interactions médicamenteuses < 6 mois	Pas de fluoxétine mais IMAO depuis 1 mois	Zanardi et coll., 2001
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹⁸ F]aitaserine	Cortex frontal, pariétal, temporal, occipital		Sujets en rémission avec dépression familiale majeure et récurrente		3 patients sous lithium et 5 sous antidépresseur	Larish et coll., 2001

Tableau 3. V (suite)

Site	Radioligand	Région examinée	Résultats dans la dépression	Axe I diagnostic	Sujets exclus	Traitement psychotrope	Références
Récepteurs de la sérotonine-2A	[¹⁸ F]setoperone	Cortex préfrontal (région 9)	↗ dans les dépressions avec plus d'attitudes pessimistes face aux contrôles normaux ou patients nuisibles	EDM/DSM-IV	Bipolaire, toxicomanie ou non dépendance	Pas de traitement par antidépresseur depuis 3 mois, 16 sur 22 patients n'ont jamais été traités	Meyer et coll., 2003
Transporteur de la sérotonine	[¹²³ I]β-CIT	Tronc cérébral	↘ tronc cérébral	EDM/DSM-III-R	Pas de médicaments psychotropes dans le dossier	Pas de traitement par antidépresseur depuis plus de 3 semaines	Malison et coll., 1998
Transporteur de la sérotonine	[¹²³ I]β-CIT	Diencephale, mésencéphale	↘ diencephale	Désordre affectif saisonnier, DSM-IV, critères de Rosenthal	Toxicomanie ou non dépendance	Pas de traitement par antidépresseur depuis 6 mois	Willeit et coll., 2000
Transporteur de la sérotonine	[¹²³ I]β-CIT	Hypothalamus/ mésencéphale	↗ dans l'hypothalamus/ mésencéphale chez les dépressifs ou non dépressifs	Enfants et adolescents déprimés, DSM-IV	Toxicomanie	Jamais de traitement par antidépresseur	Dahlstrom et coll., 2000
Transporteur de la sérotonine	[¹²³ I]β-CIT	Striatum	Pas d'effet de dépression dans le striatum, ↘ dans le striatum après ISRS	EDM/DSM-IV	Bipolaire, toxicomanie ou non dépendance	2 sur 12 patients n'ont plus de traitement par antidépresseur depuis 2 mois, les autres n'ont jamais été traités	Meyer et coll., 2001a,b

DLCPF : Cortex dorsolatéral préfrontal, IMAO : inhibiteur monoamine oxydase ; EDM : épisode de dépression majeure ; ORB : Cortex orbito frontal ; ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ; vICFP : Cortex préfrontal ventrolatéral

Ceci est à rapprocher des études montrant une augmentation des récepteurs 5-HT_{2A} *post mortem*, suggérant que les victimes de suicide dans ces études pouvaient présenter un degré élevé de pessimisme ou de désespoir. Ce type de mesure comportementale paraît très important à intégrer dans les études, notamment *post mortem*.

Par ailleurs, la complication majeure d'interprétation des études de PET, comme des études *post mortem*, réside dans l'influence des traitements antidépresseurs sur le nombre de sites 5-HT_{2A}, 3 études ayant démontré une diminution des récepteurs 5-HT_{2A} induite par des molécules comme la désipramine, la clomipramine ou la paroxétine, un effet persistant 2 à 3 semaines après l'interruption du traitement. *A contrario*, 2 études ont montré chez des patients dépressifs répondant au traitement par les IRS que les récepteurs 5-HT_{2A} sont augmentés au niveau du cortex frontal (Massou et coll., 1997 ; Zanardi et coll., 2001). Enfin une seule étude a été réalisée chez des patients ayant effectué une tentative de suicide ; elle a montré une diminution des récepteurs 5-HT_{2A} au niveau du cortex préfrontal (notamment dorsolatéral), laquelle était plus nette après une tentative de suicide violent (Aude et coll., 2001).

Quatre études de neuro-imagerie ont examiné l'altération potentielle des sites de transporteurs de la sérotonine dans la dépression. Ceux-ci sont diminués dans le raphé chez des adultes présentant un EDM, après une interruption de traitement de plus de trois semaines, tandis qu'ils sont augmentés dans l'hypothalamus/mésencéphale chez des enfants et adolescents dépressifs, naïfs de traitement. En comparaison à des témoins sains, une étude a montré une diminution des sites de transporteurs de la sérotonine au niveau du diencéphale chez des patients souffrant de dépression saisonnière et ne recevant aucun traitement depuis plus de 6 mois, et une absence de modification des transporteurs au niveau du striatum chez des patients souffrant d'un EDM et naïfs de traitement, alors qu'un traitement par IRS entraîne une occupation de 80 % des sites de transporteurs de la sérotonine au niveau du striatum (Meyer et coll., 2001a, b).

Ces quelques études ne permettent pas de dégager des éléments probants sur les modifications du transporteur de la sérotonine évaluées par PET dans la dépression.

Etude du système sérotoninergique au niveau périphérique

La plaquette sanguine présente des analogies avec les parties terminales des neurones sérotoninergiques : capture active de la 5-HT par un transporteur analogue à celui des neurones (Pletscher, 1979 ; Lesch et coll., 1993), stockage dans des vésicules et libération par exocytose à l'extérieur de la plaquette comparable à la libération du neuromédiateur dans la fente synaptique (Dreux et Launay, 1985), présence de MAO (MAO-B en l'occurrence) (Launay et coll., 1983), présence de récepteurs 5-HT_{2A} (Leysen et coll.,

1981 ; Andres et coll., 1992 ; Ostrowitzki et coll., 1993). Elle a donc été proposée comme modèle d'étude neuronal (Dreux et Launay, 1985 ; Da Prada et coll., 1988a), (figure 3.3).

L'activité du transporteur de la sérotonine au niveau des plaquettes sanguines et des neurones sérotoninergiques est génétiquement déterminée par le même gène (Lesch et coll., 1993 ; Ramamoorthy et coll., 1993). Il a été montré de même que l'activité de la MAO-A au niveau central et périphérique (Weyler et coll., 1990).

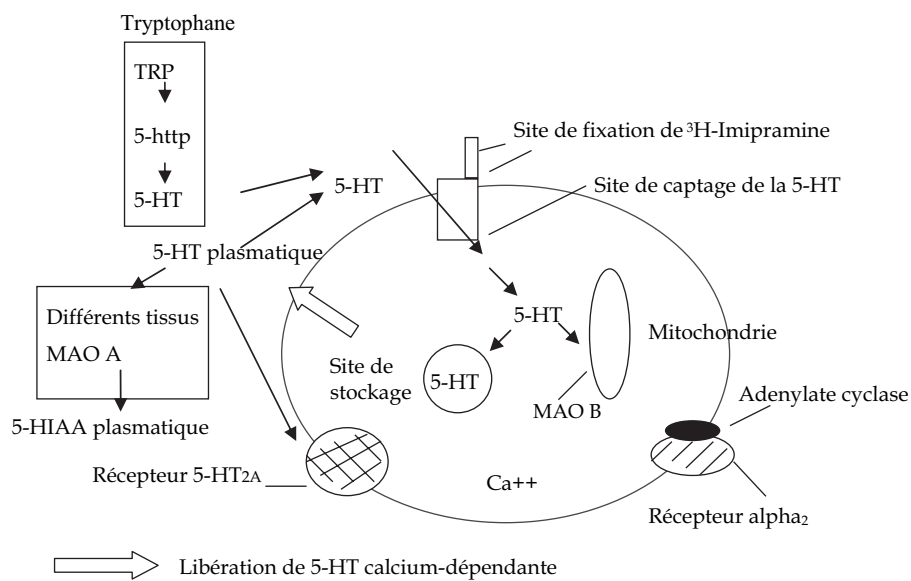


Figure 3.3 : Relations entre le système sérotoninergique et la fonction plaquettaire

Transporteur plaquettaire de la sérotonine

Une diminution de la capture active de la 5-HT portant sur la V_{max} du transporteur plaquettaire a été rapportée chez des patients déprimés par comparaison à des sujets témoins (Metzer et Arora, 1991).

L'imipramine radioactive se lie sur deux sites spécifiques du transporteur, un de forte affinité et un de faible affinité (Hrdina, 1984 ; Cash et coll., 1985). Par l'utilisation de ce ligand, des études ont montré une diminution du nombre de sites (B_{max}) chez des patients déprimés par rapport à des témoins (Briley et coll., 1980 ; Asarch et coll., 1980 ; Paul et coll., 1981 ; Wagner et coll., 1985, Martensson et coll., 1991 ; Ellis et Salmond, 1994), alors que d'autres études ne trouvent aucune différence (Mellerup et Langer, 1990). D'autres ligands ont été utilisés : la paroxétine ou la cyanoimipramine [3H],

ligands plus spécifiques du site à haute affinité qui semble correspondre au transporteur de la 5-HT (Marcusson et Ross, 1990).

Une réduction des sites de liaison de ces différents ligands inhibiteurs de recapture de la sérotonine en lien avec la dépression est une anomalie retrouvée dans la majorité des études (Alvarez et coll., 1999 ; revues Owens et Nemeroff, 1994 ; Ellis et Salmond 1994 ; D'Hondt et coll., 1994 ; Bakish et coll., 1997 ; Purselle et Nemeroff, 2003). Il n'en est pas de même concernant le suicide pour lequel il existe relativement peu d'investigations. Selon les études, il a été trouvé une diminution de la liaison aux sites de transporteur plaquettaire de la sérotonine par rapport à des témoins normaux (Marazitti et coll., 1989, 1995), une augmentation de ces sites chez des patients ayant effectué une tentative de suicide violent *versus* non violent (Healy et coll., 1990), ou une absence de modification (Meltzer et Arora, 1986).

Par ailleurs, il a été rapporté une diminution des sites de liaison plaquettaires chez des patients agressifs (Marazitti et coll., 1993) et chez des adolescents présentant des troubles des conduites (Stoff et coll., 1987). Une corrélation négative a été décrite entre le nombre de sites de liaison plaquettaires pour l'imipramine tritiée et le niveau d'agressivité mesuré chez des adolescents impulsifs (Birmaher et coll., 1990). Les mesures d'agressivité ou d'impulsivité chez des patients présentant des troubles de la personnalité ont été corrélées d'une part avec le nombre des sites de liaison plaquettaires à la paroxétine tritiée (Coccaro et coll., 1996) et, d'autre part, avec les mesures de capture plaquettaire de la 5-HT (Brown et coll., 1989).

Taux de sérotonine plaquettaire

Une diminution du nombre de sites de transporteur de la sérotonine au niveau des plaquettes sanguines pourrait avoir pour conséquence une baisse de la concentration de sérotonine plaquettaire.

Des études ont rapporté une diminution de la sérotonine plaquettaire chez des patients mélancoliques (Sarras et coll., 1987) ou déprimés (Mann et coll., 1992 ; Alvarez et coll., 1999).

Les quelques études concernant le suicide ont rapporté une association entre une baisse de la sérotonine plaquettaire et une augmentation de la suicidalité (Rao et coll., 1989) chez des patients schizophrènes ou chez des patients dépressifs présentant des antécédents de tentatives de suicide (Mann et coll., 1992). Toutefois, aucune relation avec la suicidalité n'a été retrouvée par Meltzer et coll. (1991) dans un groupe de 110 patients psychiatriques recourant de multiples diagnostics. Dans une étude plus récente, Rao et coll. (1998) ont montré une baisse globale de la sérotonine sanguine chez 45 patients ayant effectué une tentative de suicide récente (< 4 jours) et ne recevant pas de traitement.

Par ailleurs, une étude épidémiologique portant sur 781 patients a montré, chez les hommes, une relation positive entre la sérotonine sanguine (assimilable à la sérotonine plaquettaire) et la violence (Moffitt, 1998). Dans une étude chez des patients non traités ayant effectué une tentative de suicide violent, Spreux-Varoquaux et coll. (2001) ont montré une baisse de la sérotonine plaquettaire dans un groupe de patients non impulsifs par rapport aux sujets témoins et à un groupe de patients impulsifs, ainsi qu'une corrélation négative entre sérotonine plaquettaire et intensité de la dépression. Le même type de corrélation a été observé par Mann et coll. (1992). Une différence de taux de sérotonine selon la typologie du parasuicide a aussi été décrite par Rilke et coll. (1998).

Un certain nombre de facteurs de variations de la sérotonine circulante ont été décrits : l'âge, le sexe, le type de dépression (par exemple, elle est augmentée chez les patients bipolaires par rapport aux unipolaires), l'alimentation, la nycthémère ou encore les saisons (Spreux-Varoquaux, 1996). Ceci rend donc impératif l'appariement des patients étudiés avec des témoins ayant les caractéristiques les plus proches. Par ailleurs, il est intéressant de noter que Stahl et coll. (1983) ont déterminé des variations interindividuelles de la 5-HT plaquettaire inférieure à 10 % au cours d'évaluations sur plusieurs mois.

Récepteurs 5-HT_{2A} plaquettaires

La plaquette sanguine contient des récepteurs 5-HT_{2A} similaires à ceux retrouvés dans le système nerveux central (Leysen et coll., 1981). Une corrélation a été montrée entre les concentrations en sérotonine sanguine (plaquettaire) et l'activité des récepteurs 5-HT_{2A} plaquettaires, ainsi qu'entre les Bmax des récepteurs 5-HT_{2A} au niveau du cortex frontal et des plaquettes chez l'homme et les mammifères (Andres et coll., 1993 ; Ostrowitzki et coll., 1993).

Chez les sujets suicidés comparés à des témoins, quelques études ont mis en évidence une augmentation du nombre de récepteurs 5-HT_{2A} plaquettaires (Pandey et coll., 1990 ; Biegon et coll., 1990b ; Bakish et coll., 1997a). Pandey et coll. (1995) ont retrouvé ce résultat chez les patients suicidés ou ayant de fortes pensées suicidaires, aussi bien chez les dépressifs que les schizophrènes, ou les patients présentant une dépression bipolaire. Bakish et coll. (1997a) montrent une corrélation entre l'item « suicide » de l'échelle HAMD (*Hamilton depression rating scale*) et la densité des récepteurs 5-HT_{2A} plaquettaires. Les auteurs suggèrent que cette augmentation du nombre de récepteurs 5-HT_{2A} plaquettaires pourrait être un marqueur prévisionnel du suicide. La relation entre augmentation des récepteurs 5-HT_{2A} plaquettaires et idéation suicidaire ou suicide *per se* pourrait expliquer pourquoi les études sur les déprimés en général ne retrouvent pas toutes cette augmentation des récepteurs plaquettaires.

L'étude de Rao et coll. (1998) portant sur 45 patients non traités et ayant effectué une tentative de suicide datant de moins de 4 jours a montré une augmentation des récepteurs 5-HT_{2A} plaquettaires, ceci quel que soit le groupe diagnostic.

Toutefois, selon Cowen (1996), certains traitements antidépresseurs pourraient augmenter le nombre des récepteurs 5-HT_{2A} plaquettaires sans que l'on connaisse la durée de persistance de cet effet. Des traitements antidépresseurs antérieurs pourraient être la cause de l'augmentation des récepteurs retrouvés par certaines études chez les déprimés non traités (tableau 3.VI). Ainsi, Alvarez et coll. (1999) ont rapporté une augmentation significative du nombre de sites de liaison du LSD[3H] après un traitement par la clomipramine et non par la fluoxétine et mesurée après 4 et 12 semaines de traitement.

Tableau 3.VI : Nombre de récepteurs plaquettaires 5-HT_{2A} chez des patients déprimés non traités par rapport aux témoins

Études	Ligand	Δ Bmax dépression versus témoins
Cowen et coll., 1987	125I-LSD	NS
Arora et Meltzer, 1989a	3H-LSD	Augmentation
Biegon et coll., 1990a	3H-Kétansérine	Augmentation
Pandey et coll., 1990	125I-LSD	Augmentation
McBride et coll., 1994	125I-LSD	NS
Hrdina et coll., 1995	125-LSD	Augmentation
Bakish et coll., 1997a	3H-LSD	NS
Serres et coll., 1999	125I-DOI	Augmentation
Alvarez et coll., 1999	3H-LSD	NS

NS = différence non significative

Activité de la MAO et taux de 5-HIAA plasmatique

La sérotonine périphérique est catabolisée en 5-HIAA par la MAO-A contenue dans différents tissus, notamment le foie, les adipocytes, l'endothélium vasculaire pulmonaire (Verbeuren et coll., 1989 ; Jacquot et coll., 1989). Comme les neurones sérotoninergiques, les plaquettes contiennent essentiellement de la MAO-B et, de ce fait, il n'y a pas de dégradation de la sérotonine à leur niveau (Borel et coll., 1997).

Une diminution de l'activité de la MAO-B a été rapportée par certaines études dans la dépression, le suicide et certains comportements criminels violents (Whitfield et coll., 2001).

Un travail récent a montré que la baisse de l'activité de la MAO-B plaquettaire chez des sujets ayant un passé de tentatives de suicide, n'est plus significative après correction par les effets du tabagisme (Whitfield et coll., 2000),

indiquant la nécessité d'introduire le tabagisme (dosage de cotinine par exemple) comme covariable statistique dans les études.

Le 5-HIAA plasmatique ou urinaire rend compte de l'activité MAO-A. Il a été montré une corrélation entre ce paramètre périphérique plasmatique et la concentration de 5-HIAA dans le LCR (Sarrias et coll., 1990). Selon les études, on observe une tendance à la diminution du 5-HIAA plasmatique chez les déprimés (Sarrias et coll., 1987 ; Raucoules et coll., 1992 ; Ortiz et coll., 1993) ou une diminution significative (Alvarez et coll., 1997a).

Spreux-Varoquaux et coll. (2001) ont effectué une étude portant sur des patients suicidaires violents durant la période qui a suivi immédiatement le geste suicidaire, par comparaison à des témoins appariés pour l'âge et le sexe. Sur le plan clinique, il s'est avéré dans cette étude que les patients suicidaires violents se répartissaient, du point de vue de l'impulsivité mesurée par l'*Impulsivity rating scale* (Lecrubier et coll., 1995), d'une part, en patients non impulsifs qui correspondaient à des dépressifs graves, ayant eu recours à une tentative de suicide par méthode violente en raison de leur détermination à se donner la mort dans un contexte d'auto-accusation et de volonté d'auto-anéantissement particulièrement marqué et, d'autre part, en un deuxième groupe clinique qui était constitué par des patients plus jeunes dont l'impulsivité était importante et qui présentaient des troubles de la personnalité. Sur le plan biologique, ces deux sous-groupes étaient parfaitement distincts. En effet, l'abaissement du 5-HIAA dans le plasma, comme dans le LCR, n'était retrouvé que chez les patients impulsifs, tandis que chez les patients non impulsifs, les taux de 5-HIAA dans le plasma comme dans le LCR s'avéraient tout à fait comparables à ceux des témoins. Il est à noter qu'une corrélation négative significative a été observée entre les scores d'impulsivité et le 5-HIAA plasmatique. Le même type de corrélation a été montré avec le 5-HIAA dans le LCR (Cremniter et coll., 1999).

Tryptophane plasmatique

Dans le système nerveux central, la synthèse de sérotonine est dépendante de la concentration cérébrale de son précurseur, le tryptophane, lui-même dépendant de la disponibilité du tryptophane libre dans le plasma.

Une baisse du rapport tryptophane/autres acides aminés dans le sérum (considéré comme un index de la disponibilité du précurseur de la sérotonine au niveau du cerveau) a été associée dans certaines études avec une augmentation du comportement suicidaire (revue de Clark, 2003). L'étude de Clark (2003) suggère que cet index pourrait améliorer l'identification du facteur de risque suicidaire chez l'adolescent (Clark, 2003).

L'administration orale d'une solution contenant tous les acides aminés excepté le tryptophane a pour conséquence de diminuer de 90 % sa concentration plasmatique (Young et coll., 1985). L'administration de cette solution entraîne une modification d'humeur qui n'interviendrait que chez des sujets « vulnérables », c'est-à-dire ceux présentant une prédisposition à développer

une dépression (antécédents familiaux de dépression) (Benkelfat et coll., 1994 ; Quintin et coll., 2001).

Le même type d'étude a montré chez des sujets à niveau d'agressivité élevé que la déplétion ou la surcharge en tryptophane entraînait des modifications comportementales avec, respectivement, augmentation de l'agressivité et de l'hostilité (Cleare et Bond, 1994) ou une sensation de bien-être (Cleare et Bond, 1995).

Tests endocriniens liés à la sérotonine

Ces tests ont l'avantage de fournir des informations sur l'activité fonctionnelle du système sérotoninergique.

L'hypothalamus reçoit des afférences sérotoninergiques en provenance de noyaux du raphé. La stimulation du système sérotoninergique va entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des hormones libérées par l'hypophyse (Korte et coll., 1991). Les hormones utilisées pour ces tests sont la prolactine (PRL), l'hormone de croissance (GH) ou l'hormone corticotrope (ACTH). Il est à noter que l'augmentation d'ACTH entraîne une élévation du taux plasmatique de cortisol, également utilisé comme marqueur de ces tests.

Deux types de substances pour stimuler le système sérotoninergique sont utilisées : celles qui favorisent la transmission sérotoninergique par une action présynaptique [L-tryptophane (Trp = précurseur), 5-hydroxytryptophane (5-HTP = précurseur), clomipramine (inhibition de la recapture), fenfluramine (libération de la 5-HT et inhibition de la recapture)], et celles qui agissent au niveau postsynaptique [buspirone (agoniste 5-HT_{1A}), ipsapirone (agoniste 5-HT_{1A}), mCPP (agoniste 5-HT_{2C}), MK-212 (agoniste 5-HT₂)] (Cowen, 1996).

Réponse endocrinienne à la d-fenfluramine

La d-fenfluramine est un libérateur de la sérotonine et un inhibiteur de sa recapture (Mc Tavish et Hell, 1992). La réponse endocrinienne à l'administration de d-fenfluramine se traduit par une augmentation de prolactine dans le sang se produisant *via* les récepteurs 5-HT_{2A} et/ou 5-HT_{2C} (Goodall et coll., 1993).

La moitié seulement des études utilisant ce test chez des patients déprimés ont rapporté une diminution de la réponse à la d-fenfluramine. Une telle diminution semble être principalement retrouvée chez les patients présentant une dépression mélancolique et une hypersécrétion de cortisol (Mitchell et Smythe, 1990 ; Lichtenberg et coll., 1992).

La guérison de la maladie dépressive entraîne une normalisation de la réponse endocrinienne à la d-fenfluramine. La réponse à ce test chez les patients déprimés apparaît donc comme un marqueur d'état et non un trait de la maladie dépressive (Shapira et coll., 1993).

Concernant les patients suicidés, une diminution de la libération de prolactine en réponse à l'administration de d-fenfluramine a été rapportée dans plusieurs études (Coccaro et coll., 1989 ; Mann et coll., 1992 ; Mann et coll., 1995). Elle serait liée à la létalité de l'acte suicidaire.

Le test endocrinien à la d-fenfluramine, utilisé chez les patients dépressifs suicidaires et non suicidaires, a donné des résultats controversés. Toutefois, une faible augmentation des taux de prolactine en réponse à ce test apparaît associée aux patients présentant des antécédents de suicide et un trouble de la personnalité caractérisé par des traits agressifs ou impulsifs (Coccaro et coll., 1989). En effet, une corrélation a été retrouvée entre la diminution de la réponse au test et l'impulsivité mesurée par l'échelle d'impulsivité de Baratt. La diminution de la réponse au test à la d-fenfluramine chez ce type de patients est retrouvée même en l'absence d'épisode dépressif ; elle semble donc représenter un trait de leur dysfonctionnement sérotoninergique et est considérée comme correspondant à la diminution de 5-HIAA dans le LCR retrouvée dans toutes les études de patients ayant un comportement violent et impulsif (Coccaro et coll., 1989 ; Mann et Malone, 1997).

La diminution de la sécrétion de prolactine après administration de fenfluramine semble être un trait biologique stable associé à des actes suicidaires et des agressions passés ou futurs chez des patients dépressifs ou présentant des troubles de la personnalité (Mann 1999 ; revue de Davidson et coll., 2000). Une étude récente retrouve cette anomalie chez des patients schizophrènes présentant un comportement suicidaire, suggérant que cette dysfonction du système sérotoninergique serait un marqueur de suicidalité, quel que soit le diagnostic psychiatrique (Correa et coll., 2002). Cette diminution de la sécrétion de prolactine après fenfluramine a été associée également à une baisse de l'activité du cortex préfrontal objectivée par des études de PET-SCAN chez des patients déprimés (Mann et coll., 1996) ou suicidaires (Oquendo et coll., 2003), ainsi que chez des patients impulsifs-agressifs présentant des troubles de la personnalité (Siever et coll., 1999 ; revue de Davidson et coll., 2000).

Réponse endocrinienne aux agonistes des récepteurs 5-HT_{1A}

Dans ce cadre, les agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} les plus utilisés sont la buspirone et l'ipsapirone, ce dernier étant plus sélectif. Leur administration à l'homme entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de cortisol, d'hormone corticotrope (ACTH), d'hormone de croissance (GH), de prolactine (PRL) et une diminution de la température corporelle (revue de Cowen, 1993, Meltzer et Maes, 1994).

Des études ont été effectuées uniquement chez les patients déprimés ; là encore les résultats sont controversés (Cowen, 1996).

Les neurones sérotoninergiques ne peuvent être considérés isolément en raison de leurs multiples interconnexions avec les voies catécholaminergiques

(noradrénergiques, dopaminergiques) dont les fonctions seraient également modifiées dans la dépression.

Implication du système noradrénergique

En comparaison avec le système sérotoninergique, la recherche d'anomalies du système noradrénergique a fait l'objet de beaucoup moins d'études. Par ailleurs, il existe des interactions entre le système sérotoninergique et le système noradrénergique.

Les neurones noradrénergiques ont une double influence sur la transmission sérotoninergique. Au niveau des noyaux du raphé, les neurones sérotoninergiques reçoivent des influx excitateurs noradrénergiques en provenance du locus coeruleus, effet exercé via des récepteurs $\alpha 1$ adrénergiques. Au niveau des terminaisons présynaptiques sérotoninergiques, les hétérorécepteurs $\alpha 2$ adrénergiques participent à la régulation de la libération de la sérotonine dans la fente synaptique.

Concernant le système noradrénergique, les études post-mortem ont révélé des disparités régionales. D'une part au niveau du tronc cérébral (locus coeruleus), certains travaux ont mis en évidence une baisse des taux de noradrénaline (NA) accompagnée d'une diminution du nombre de neurones noradrénergiques (Arango et coll., 1996) et d'une augmentation des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques (revue de Stockmeier, 2003). D'autre part, d'autres travaux ont observé au niveau du cortex préfrontal, une augmentation des taux de NA, une diminution des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques postsynaptiques ainsi qu'une augmentation des récepteurs β -adrénergiques. Ces observations ont été considérées comme reflétant une augmentation de l'activité noradrénergique corticale possiblement associée à une augmentation de la réponse au stress (Mann, 2003).

Il a également été rapporté une baisse du nombre des sites de transporteur de la noradrénaline au niveau du locus coeruleus dans la dépression majeure (Klimek, 1997) et pas de diminution du MHPG (methoxy-hydroxyphenylglycol, catabolite principal de la noradrénaline) dans le liquide céphalorachidien de patients suicidaires (Placidi et coll., 2001) (tableau 3.VII).

Cependant, chez des sujets ayant effectué une tentative de suicide, il a été enregistré une diminution de la sécrétion de GH plasmatique par rapport à des sujets témoins après administration de clonidine, cette observation étant quant à elle considérée comme associée à un hypofonctionnement noradrénergique (revue de Mangi et coll., 2001).

Implication du système dopaminergique

Tout comme le système noradrénergique, le système dopaminergique a été beaucoup moins étudié que le système sérotoninergique dans la dépression et le suicide.

Il existe très peu d'études *post mortem* analysant les taux de dopamine et de son catabolite principal, l'acide homovanillique (HVA) (Ohmori et coll., 1992).

Des taux bas d'HVA dans le liquide céphalorachidien ont été associés dans quelques études (tableau 3.VII) avec la dépression et le comportement suicidaire (Traskman, 1981 ; Placidi et coll., 2001). Dans une étude portant sur des patients ayant effectué une tentative de suicide violent, Cremniter et coll. (1999) ont montré que la baisse d'HVA dans le LCR perd sa significativité en prenant en compte l'âge comme covariable statistique. Par ailleurs, Roy et coll. (1992) ont montré une baisse des concentrations d'HVA dans les urines de 24 heures chez des sujets dépressifs ayant effectué une tentative de suicide comparativement à ceux n'en ayant pas fait.

Globalement, il existe relativement peu de données permettant d'évaluer l'implication d'un dysfonctionnement du système dopaminergique dans le suicide (revue de Manji, 2001 ; Mann, 2003).

Cortisol et axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien

Des troubles sévères de l'anxiété ou d'agitation sont associés à une hyperactivité noradrénergique, un risque plus élevé de suicide et une hyperactivité de l'axe hypothalamo-pituitaire surrénalien (Brown, 1987). Des anomalies de cet axe (revue de Westrin, 2000 ; Manji 2001) et des taux élevés de cortisol ont été décrits dans la dépression (Kathol et coll., 1989 ; Holsber et coll., 1995) et le comportement suicidaire (Arato et coll., 1989 ; Lopez et coll., 1992). Par ailleurs, une augmentation du cortisol urinaire dans le suicide violent a été montrée (Van Heeringen, 2000).

De nombreuses études comparant les taux de cortisol plasmatique chez des patients ayant effectué ou non une tentative de suicide après l'administration de dexaméthasone (test de suppression à la dexaméthasone mesurant l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien) ont donné des résultats contradictoires. Cependant, les travaux de Coryell et Schlessler (2001) ont montré chez 78 patients suivis pendant 15 ans, qu'une réponse basale anormale au test à la dexaméthasone représenterait un facteur de risque de comportement suicidaire multiplié par 14.

Enfin des travaux récents indiquent une interaction entre l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien et la sérotonine dans la dépression

(Pretorius, 2004), de même qu'entre le système neuro-immunitaire et les anomalies du cortisol impliquant la sérotonine chez des patients présentant un syndrome post-traumatique (Tucker et coll., 2004).

Variations du taux de cholestérol

Les études épidémiologiques de prévention primaire réalisées en cardiologie ont révélé, de manière fortuite, une augmentation du nombre des morts par suicide, accidents ou divers autres actes de violence des sujets qui présentaient des taux sanguins de cholestérol bas. Dès lors, différents types d'étude ont été réalisés pour tenter de mettre en évidence un lien entre le taux de cholestérol sanguin et les actes violents ou suicidaires (revue de Alvarez et coll., 2000). Des méta-analyses d'études contrôlées réalisées chez des patients recevant un traitement hypocholestérolémiant contre placebo ont révélé un nombre de cas de décès par mort violente significativement plus important dans le groupe traité. Seules les méta-analyses ont permis de mettre en évidence des différences significatives (Muldoon et coll., 1990 ; Lindberg et coll., 1992 ; Neaton et coll., 1992 ; Golomb, 1998). Il faut noter que dans les grandes méta-analyses réalisées à partir des études contrôlées chez des patients sous traitement hypocholestérolémiant utilisant des fibrates, le nombre de décès par méthode violente est relativement faible par rapport au nombre de personnes incluses dans ces protocoles. Pourtant, un nombre très important de ces personnes incluses présente une baisse significative du taux de cholestérol sanguin après traitement. Seul un nombre limité de patients apparaît donc susceptible de développer des comportements violents après la baisse de leur taux de cholestérol sanguin.

Par ailleurs, aucune des méta-analyses effectuées à ce jour n'a pris en compte les études contrôlées récentes réalisées chez des patients recevant un traitement hypocholestérolémiant utilisant les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines). Trois études contrôlées ont été réalisées avec ce type d'hypocholestérolémiant, aussi bien en prévention primaire que secondaire du risque cardiovasculaire (Shepherd et coll., 1995 ; Sacks et coll., 1996 ; Hebert et coll., 1997). Aucune de ces études ne semble montrer d'augmentation apparente des cas de décès par méthode violente chez les patients traités contre placebo, malgré une forte diminution du taux de cholestérol sanguin observée dans le groupe traité. Ces résultats obtenus chez les patients traités par statines doivent être confirmés par des méta-analyses sur un nombre important de patients. Certains auteurs (Golomb, 1998) suggèrent que ces molécules pourraient présenter un effet protecteur vis-à-vis des comportements violents indépendamment de leur effet hypocholestérolémiant.

Des méta-analyses de cohortes de patients ont montré un risque accru de mort violente chez les personnes ayant un taux faible de cholestérol circulant (Jacobs et coll., 1992 ; Alvarez et coll., 2000).

Des études observationnelles ont montré un taux de cholestérol sanguin diminué par rapport à des témoins chez les patients présentant des comportements violents, tels que agressions ou tentatives de suicide par méthode violente. Des taux de cholestérol sanguin significativement plus bas ont été rapportés dans 6 études réalisées chez des patients suicidaires ou ayant effectué une tentative de suicide (Gallerani et coll., 1995 ; Modai et coll., 1994 ; Glueck et coll., 1994 ; Kunugi et coll., 1997 ; Alvarez et coll., 1999 ; Papassotiropoulos et coll., 1999) et dans 3 études réalisées chez des patients violents (Virkkunen, 1979 ; Virkkunen et Penttinen, 1984 ; Hillbrand et Foster, 1993). Une baisse très importante a été observée chez des patients ayant effectué une tentative de suicide violent ; les patients de cette étude n'étaient pas traités par hypocholestérolémiants (Alvarez et coll., 1999). La même équipe n'a pas trouvé de baisse de cholestérol chez des patients ayant effectué un suicide non violent (Alvarez et coll., 2000).

Des études expérimentales ont également montré une augmentation significative des comportements violents chez des singes soumis à un régime pauvre en cholestérol (Kaplan et coll., 1994). Par ailleurs, plusieurs études réalisées chez l'homme (Anderson et coll., 1990 ; Steegmans et coll., 1996 ; Alvarez et coll., 1999) et l'animal (Muldoon et coll., 1992 ; Kaplan et coll., 1994) suggèrent l'existence d'une relation spécifique entre un taux de cholestérol bas ou diminué sous traitement et une baisse de l'activité sérotoninergique. Or, cette baisse d'activité sérotoninergique au niveau central semble être impliquée dans les comportements violents et/ou impulsifs. Une association entre un taux de cholestérol sanguin bas et l'apparition de comportements violents, médiés par une baisse de l'activité sérotoninergique centrale, serait donc biologiquement plausible. Les mécanismes physiopathologiques intervenant dans cette relation ne sont pas encore élucidés.

Facteurs hormonaux

Une étude réalisée chez des femmes (cohorte de 108 sujets) ne prenant pas de traitement contraceptif (Fourestie et coll., 1986) a mis en évidence une association entre la fréquence des actes suicidaires et l'hypoestrogénie. Baca-Garcia et coll. (2000) dans une revue de la littérature et sur leur propre cohorte (134 sujets), retrouvent eux aussi une élévation significative des tentatives de suicide chez la femme pendant la période folliculaire du cycle. La période des menstruations semble être le plus à risque pour les tentatives de suicide (Baca-Garcia et coll., 2003). L'hypothèse émise par les auteurs serait l'association entre un taux bas d'oestrogènes et une diminution de l'activité sérotoninergique cérébrale. Le faible taux d'oestrogènes durant la phase folliculaire du cycle menstruel, en diminuant la fonction sérotoninergique, augmenterait la vulnérabilité à effectuer une tentative de suicide.

Plusieurs études chez les primates non humains ont montré une relation entre un taux élevé de testostérone et les comportements agressifs et violents (Higley et coll., 1996 ; Kalin et coll., 1999). Chez l'homme, dans une revue de la littérature et dans leur propre cohorte (Virkkunen et coll., 1994) ont trouvé chez des patients alcoolodépendants avec personnalité anti-sociale, un taux de testostérone au niveau du LCR plus élevé que chez des sujets témoins. L'hypothèse associant usage de substances toxiques et/ou comportements violents avec un taux élevé de testostérone dans le LCR est retenue par ces auteurs. Considérant la tentative de suicide comme un acte auto-agressif, Gustavsson et coll. (2003) ont trouvé un taux de testostérone dans le LCR significativement augmenté parmi les sujets suicidants dépressifs ou dysthymiques, ainsi qu'une corrélation positive entre testostérone et irritabilité.

Les principales données biologiques en lien avec le comportement suicidaire sont résumées dans le tableau 3.VII.

Réflexions sur les travaux futurs

La méthode d'autopsie psychologique s'est progressivement révélée très utile pour mettre à jour des critères de susceptibilité au comportement suicidaire en se fondant sur l'analyse des circonstances psychologiques et sociales du suicide. Couplée à cette approche, la prise en compte des facteurs biologiques dont l'implication dans le comportement suicidaire (surtout violent) est aujourd'hui bien documentée, pourrait améliorer la performance du dépistage d'une probabilité de suicide et ainsi participer à la prévention.

Au vu des résultats actuels, il apparaît clairement qu'il existe des déterminants neurobiologiques et génétiques propres, indépendants des facteurs de vulnérabilité aux pathologies psychiatriques, qui pourraient influencer les comportements suicidaires, et notamment les conduites violentes.

De nombreuses études restent à effectuer, notamment pour affiner le peu de corrélations biologico-cliniques existantes. Ces études pourraient bénéficier de l'apport indéniable des études *post mortem* assorties des caractéristiques cliniques et environnementales des sujets décédés par suicide. En effet, peu de travaux internationaux utilisant l'autopsie psychologique ont jusqu'alors pris en compte les facteurs biologiques et génétiques.

Un certain nombre de problèmes pratiques et méthodologiques nécessitent d'être pris en considération et standardisés, ce qui permettrait vraisemblablement de réduire la variabilité des résultats actuels et d'arriver à un meilleur consensus au niveau des éléments de la physiopathologie des troubles suicidaires. En effet, à côté de facteurs de variabilité classiques tels que l'âge, le sexe ou le délai d'analyse *post mortem*, des éléments clés sont indispensables à l'interprétation des données : la spécificité des troubles psychiatriques

Tableau 3.VII : Marqueurs biologiques et suicide

Marqueurs biologiques	Types d'analyse	Résultats
Sérotonine (5-HT)	<i>Post mortem</i>	<ul style="list-style-type: none"> ↘ taux 5-HT et 5-HIAA (catabolite) (raphé, hypothalamus) ↘ 5-HIAA cortex préfrontal (inconstant) Raphé : ↗ récepteurs 5 HT_{1A}; pas de modification des sites du transporteur 5-HT Terminaisons : <ul style="list-style-type: none"> ↗ récepteurs 5 HT_{1A} et 5 HT_{2A} post synaptiques dans le cortex frontal (controversé) ↘ sites du transporteur 5-HT (cortex préfrontal ventromédian)
	PET-SCAN (dépression)	<ul style="list-style-type: none"> Raphé : ↘ récepteurs 5 HT_{1A}; suicide surtout violent; bipolaires Terminaisons : <ul style="list-style-type: none"> Récepteurs 5 HT_{1A} : ↘ dans suicide surtout violent bipolaires et EDM Récepteurs 5 HT_{2A} : pas de changement ou ↗ quand fort degré de pessimisme ou ↘ dans suicide surtout violent par médicament
	LCR	<ul style="list-style-type: none"> ↘ taux 5-HIAA dans le suicide surtout violent. Corrélation négative du taux de 5-HIAA avec l'impulsivité. Facteur biologique prédictif du risque suicidaire
	Test fenfluramine	<ul style="list-style-type: none"> ↘ prolactine plasmatique. Trait biologique stable considéré comme correspondant à une diminution de l'activité du système 5-HT
	Périphérie	<ul style="list-style-type: none"> Plaquettes sanguines : ↘ recapture de la 5-HT ↘ sites du transporteur de la sérotonine, ↘ 5-HT plaquettaire, ↗ récepteurs 5 HT_{2A} ↘ 5-HIAA plasmatique, ↘ tryptophane plasmatique
Noradrénaline (NA)	<i>Post mortem</i>	<ul style="list-style-type: none"> Tronc cérébral : Taux ↘ NA, ↘ neurones NA, ↗ récepteurs α₂ Cortex préfrontal : Taux ↗ NA, ↘ récepteurs α₂, ↗ récepteurs β ↗ augmentation de l'activité NA corticale
	Test clonidine	<ul style="list-style-type: none"> ↘ GH plasmatique ↔ hypoactivité NA ↔ 2 hypothèses opposées
Dopamine (DA)	<i>Post mortem</i>	<ul style="list-style-type: none"> Peu exploré
	LCR	<ul style="list-style-type: none"> ↘ HVA (controversé)
	Périphérie	<ul style="list-style-type: none"> ↘ HVA (catabolite) urines 24 heures
Cortisol	Périphérie	<ul style="list-style-type: none"> ↗ cortisol urines 24 heures ↗ cortisol plasmatique ← Test suppression à dexaméthasone prédiction du risque suicidaire × 14
Cholestérol		<ul style="list-style-type: none"> ↘ suicide surtout violent

EDM = épisode de dépression majeure

(surtout dépressifs), l'état ou non de rémission clinique, le degré de violence de l'acte suicidaire, la notion d'usage de substances psychoactives (notamment le degré de tabagisme), de traitements pharmacologiques, leur durée, les comorbidités, la connaissance de la localisation hémisphérique des échantillons cérébraux étudiés, la méthodologie expérimentale. Une documentation précise de ces différents points serait très précieuse en terme de qualité d'interprétation des résultats des études neurobiologiques *post mortem*. Une évaluation diagnostique psychiatrique standardisée et validée identique à celle utilisée dans les essais cliniques et appliquée aux sujets décédés par suicide et aux témoins, permettrait de dégager des sous-groupes cliniques,

notamment dans les troubles dépressifs (épisode dépressif majeur, trouble bipolaire, dysthymie). Le contrôle de toutes ces variables pourrait permettre d'assurer une meilleure identification des facteurs neurobiologiques dans l'étiologie du suicide.

En conclusion, il semble exister un rôle de l'activité essentiellement de trois systèmes neurobiologiques dans la pathophysiologie du comportement suicidaire. Il s'agit majoritairement un dysfonctionnement du système sérotoninergique qui serait associé aux perturbations du réglage de l'anxiété, de l'impulsivité et de l'agressivité contribuant aux facteurs de risque trait-dépendants. Une hyperactivité de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien avec une activité excessive du système noradrénergique semblent participer à la réaction aux événements stressants et contribuent aux facteurs état-dépendants.

À partir de ces données, on peut formuler l'hypothèse que des dysfonctionnements neurobiologiques pourraient favoriser l'apparition d'un comportement suicidaire par la modulation perturbée de fonctions neuropsychologiques de base.

En recherche, des études neurobiologiques *post mortem* systématiques, associées à l'autopsie psychologique, pourraient permettre d'améliorer la compréhension et l'identification d'éléments, dont certains sont inaccessibles *in vivo*, tels que les systèmes cérébraux les plus impliqués ou prédictifs du suicide. Ce type d'études pourrait être réalisé dans le cadre de collaborations multidisciplinaires, associant médecins légistes cliniciens, biologistes, neuropathologistes, psychiatres cliniciens, psychologues, épidémiologistes.

BIBLIOGRAPHIE

AGHAJANIAN GK, SPROUSE JS, RASMUSSEN K. Physiology of the midbrain 5HT system. In : MELTZER HY (ed). Psychopharmacology : the third generation of progress. Raven press, New York, 1987 : 141-148

AGREN H. Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlating with monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid. II Suicide. *Psychiatry Res* 1980, 3 : 225-236

ALVAREZ J-C, CREMNITER D, LESIEUR PH, GREGOIRE A, GILTON A. et coll. Low blood cholesterol and low platelet serotonin levels in violent suicide attempters. *Biol Psychiatry* 1999, 45 : 1066-1069

ALVAREZ JC, GLUCK N, ARNULF I, QUINTIN P, LEBOYER M. et coll. Decreased platelet serotonin transporter sites and increased platelet inositol triphosphate levels in patients with unipolar depression : effects of clomipramine and fluoxetine. *Clin Pharmacol Therap* 1999, 66 : 617-624

- ALVAREZ JC, CREMNITER D, GLUCK N, QUINTIN P, LEBOYER M. et coll. Low serum cholesterol in violent but not in non violent suicide attempters. *Psychiatry Res* 2000, **95** : 103-108
- ALVAREZ JC, SPREUX-VARQUAUX O, THEROND P. Cholesterol, violence et suicide. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2000 **12** : 83-88
- ANDERSON IM, PARRY-BILLINGS M, NEWSHOLME EA, FAIRBURN CG, COWEN PJ. Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5-HT function in women. *Psychol Med* 1990, **20** : 785-791
- ANDERSON IM, PARRY-BILLINGS M, NEWSHOLME EA, POORTMANS JR, COWEN PJ. Decreased plasma tryptophan concentration in major depression : relationship to melancholia and weight loss. *J Affect Disord* 1990, **20** : 185-191
- ANDRES AH, RAO ML, OSTROWITZKI S, ENTZIAN W. Human brain cortex and platelet serotonin₂ receptor binding properties and their regulation by endogenous serotonin. *Life Sci* 1993, **52** : 313-321
- ARANGO V, UNDERWOOD MD, MANN JJ. Alterations in monoamine receptors in the brain of suicide victims. *J Clin Psychopharmacol* 1992, **12** : S8-S12
- ARANGO V, UNDERWOOD MD, GUBBI AV, MANN JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995, **688** : 121-133
- ARANGO Y, ERNSBERGER P, MARZUK PM, CHEN JS, TIERNEY H, STANIEY M. et coll. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 1038-1047
- ARANGO V, UNDERWOOD MD, BOIDRINI M, TARNIR H, KASSIR SA, HSIUNG S. et coll. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology* 2001, **25** : 892-903
- ARANGO V, UNDERWOOD MD, MANN JJ. Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Prog Brain Research* 2002, **136** : 443-453
- ARORA RC, MELTZER HY. Serotonergic measures in the brains of suicide victims. 5-HT₂ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am J Psychiatry* 1989a, **146** : 730-736
- ARORA RC, MELTZER HY. 3H-imipramine binding in the frontal cortex of suicides. *Psychiatry Res* 1989b, **30** : 125-135
- ARRANZ B, ERIKSSON A, MELLERUP E, PLENGE P, MARCUSSON J. Brain 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, and 5-HT₂ receptors in suicide victims. *Biol Psychiatry* 1994, **35** : 457-463
- ARRANZ B, MARCUSSON J. [3H]paroxetine and [3H]citalopram as markers of the human brain 5-HT uptake site : a comparison study. *J neural Transm Gen Sect* 1994, **97** : 27-40
- ASARCH KB, SHIH JC, KULCSAR A. Decreased ³H-imipramine binding in depressed males and females. *Commun Psychopharmacol* 1980, **4** : 425-432
- ASBERG M, TRÄSKMAN L, THORÉN P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor ? *Arch Gen Psychiatry* 1976, **33** : 1193-1197

ASBERG M. Neurotransmitter monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid as risk factors for suicidal behavior. In : DAVIDSON L, LINNOILA M. (eds), Report of the Secretary's Task Force On Youth Suicide. Washington, DC,US, Health & Human Services, 1989 : 193-212

ATTAR-LEVY D, MARTINOT JL, BIIN J, DAO-CASTELLANA MH, CROUZEL C, MAZOYER B. et coll. The cortical serotonin 2 receptors studied with positron-emission tomography and [18F]-setoperone during depressive illness and antidepressant treatment with clomipramine. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 180-186

AUDENAERT K, VAN LAERE K, DUMONT F, SIEGERS G, MERTENS J. et coll. Decreased frontal serotonin 5-HT_{2a} receptor binding index in deliberate self-harm patients. *European J Nuclear Medicine* 2001, **28** : 175-182

BACA-GARCIA E, DIAZ-SASTRE C, DELEON J, SAIZ-RUIZ J. The relationship between menstrual cycle phases and suicide attempts. *Psychosomatic Medicine* 2000, **62** : 50-60

BAKISH D, CAVAZZONI P, CHUDZIK J, RAVINDRAN A, HRDINA PD. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1997, **41** : 184-190

BANKI CM, ARATO M, PAPP Z, KURCZ M. Biochemical markers in suicidal patients. Investigations with cerebrospinal fluid amine metabolites and neuroendocrine tests. *J Affect Disord* 1984, **6** : 341-350

BENKELFAT C, ELLENBOGEN M, DEAN P, PALMOUR RM, YOUNG SN. Mood lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 687-697

BERLIN I, SAID S, SPREUX-VARQUAUX O, OLIVARES R, LAUNAY JM, PUECH AJ. Monoamine Oxidase A and B Activities in Heavy Smokers. *Biol Psychiatry*, 1995, **38** : 756-761

BERLIN I, SPREUX-VARQUAUX O, LAUNAY JM. Platelet monoamine oxidase B activity is inversely associated with plasma cotinine concentration. *Nicotine and Tobacco Research* 2000, **2** : 243-246

BERRETINI WH, NURNBERGER JI Jr, NARROW W, SIMMONS-ALLING S, GERSHON ES. Cerebrospinal fluid studies of bipolar patients with and without a history of suicide attempts. *Ann N Y Acad Sci* 1986, **487** : 197-201

BIRKMAYER W., RIEDERER P. Biochemical *post-mortem* findings in depressed patients. *J Neural Transm* 1975, **37** : 95-109

BIRMAHER B, STANLEY M, GREENHILL L, TWOMEY J, GAVRILESCU A, RABINOVICH J. Platelet imipramine binding in children and adolescents with impulsive behavior. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1990, **29** : 914-918

BIVER F, WIKLER D, LOTSTRA F, DAMHAUT P, GOLDMAN S, MENDLEWICZ J. Serotonin 5-HT₂ receptor imaging in major depression : focal changes in orbito-insular cortex. *Br J Psychiatry* 1997, **17** : 444-448

BLIER P., DE MONTIGNY C., CHAPUT Y. A role for the serotonin systems in the mechanism of action of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1990, **51** : 14-20

BLIER P, DE MONTIGNY C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 1994, **15** : 220-226

- BLIGH-GIOVER W, KOLLI T, BALRAJ E, FRIEDRNAN L, SHAPIRO L, DILLEY G. et coll. Subregional distribution of serotonin transporters in the midbrain of suicide victims with major depression. *Biol Psychiatry* 2000, **47** : 1015-1024
- BOREL JP, MAQUART FX, LE PEUCH C, RANDOUX A, GILLERY PH. Biochimie dynamique. Bruxelles : De Boeck Université 1997 : 938 p
- BRÄUNIG P, RAO ML, FIMMERS R. Blood serotonin levels in suicidal schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scan* 1989, **79** : 186-189
- BRENT DA, JOHNSON BA, PERPER J, CONNOLLY J, BRIDGE J, BARTLE S, RATHER C. Personality disorder, personality traits, impulsive violence and completed suicide in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994, **33** : 1080-1086
- BRESLAU N, KILBEY MM, ANDRESKI P. Nicotine dependance and major depression : new evidence from a prospective investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 31-35
- BRILEY M, LANGER SZ, RAISMAN R, SECHTER D, ZARIFIAN E. Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science* 1980, **209** : 303-305
- BROWN GL, GOODWIN FK, BALLENGER JC, GOYER PF, MAJOR LF. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res* 1979, **1** : 131-139
- BROWN GL, EBERT MH, GOYER PF, JIMERSOM DC, KLEIN WJ, BUNNEY WE Jr. et coll. Aggression, suicide and serotonin : relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 1982, **139** : 741-746
- BROWN CS, KENT TA, BRYANT SG, GEVEDON RM, CAMPBELL JL, FELTHOUS AR, BARATT ES, ROSE RM. Blood platelet uptake of serotonin in episodic aggression. *Psychiatry Res* 1989 **27** : 5-12
- BROWN GL, LINNOILA MI. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. *J Clin Psychiatry* 1990, **51** : 31-41
- BROWN SL, BOTSIS AJ, VAN PRAAG HM. Suicide : CSF and neuroendocrine challenge studies. *Int Rev Psychiatry* 1992, **4** : 141-148
- CASH R, RAISMAN R, PLOSKA A, AGID Y. High and low affinity [³H]imipramine binding sites in control and Parkinsonian brains. *Eur J Pharmacol* 1985, **117** : 71-80
- CHEETHAM SC, CROMPTON MR, KATONA CL, HORTON RW. Brain 5-HT₂ receptor binding sites in depressed suicide victims. *Brain Res* 1988, **443** : 272-280
- CLEARE AJ, BOND AJ. Effects of alterations in plasma tryptophan levels on aggressive feelings. *Arch. Gen Psychiatry* 1994, **51** : 1004-1005
- CLEARE AJ, BOND AJ. The effect of tryptophan depletion and enhancement on subjective and behavioural aggression in normal male subjects. *Psychopharmacology* 1995, **118** : 72-81
- COCCARO EF, KAVOUSSI RJ, SHELINE YI, LISH JD, CSERNANSKY JG. Impulsive aggression in personality disorder correlates with tritiated paroxetine binding in the platelet. *Arch Gen Psychiatry* **53** : 531-536
- COOPER SJ, KELLY CB, KING DJ. 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid and prediction of suicidal behaviour in schizophrenia. *Lancet* 1992, **340** : 940-941

CORNELIUS JR SALLOUM IM, MEZZICH J, CORNELIUS MD, FABREGA H JR, EHLER JG. et coll. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 358-364

CORYELL W, SCHLESSER M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 748-753

COWEN PJ. The serotonin hypothesis : necessary but not sufficient. In : FEIGHNER JP, BOYER WF. (eds) selective serotonin re-uptake inhibitors : advances in basic research and clinical practice. Second edition. John Wiley & Sons, 1996 : 63-86

CREMNITER D, JAMAIN S, KOLLENBACH K, ALVAREZ JC, LECRUBIER Y, GILTON A. et coll. CSF 5-HIAA levels are lower in impulsive as compared to nonimpulsive violent suicide attempters and control subjects. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 1572-1579

CROW TJ, CROSS AJ, COOPER SJ, DEAKIN JFW, FERRIER IM, JOHNSON JA. et coll. Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in brain of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides. *Neuropharmacology* 1984, **23** : 1561-1569

D'HAENEN H, BOSSUYT A, MERTENS J, BOSSUYT-PIRON C, GIJSEMANS M, KAUFMAN L. SPECT imaging of serotonin₂ receptors in depression. *Psychiatry Res* 1992, **45** : 227-237

D'HONDT P, MAES M., LEYSEN JE, GOMMEREN W, SCHARPE S, COSYNS P. Binding of [³H] paroxetine to platelets of depressed patients : seasonal differences and effects of diagnostic classification. *J AffectDisord* 1994, **32** : 27-35

DA PRADA M, CESURA AM, LAUNAY JM, RICHARDS JG. Platelets as a model of neurons. *Experientia* 1988, **44** : 115-125

DAHLSTRORN M. AHONEN A, EBELING H, TORNIAINEN P, HEIKKILA J, MOILANEN I. Elevated hypothalamic/midbrain serotonin (monoamine) transporter availability in depressive drug-naïve children and adolescents. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 514-522

DAVIDSON RJ, PUTNAM KM, LARSON CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation. A possible prelude to violence. *Science* 2000, **289** : 591-594

DELVA NJ, MATTHEWS DR, COWEN PJ. Brain serotonin (5-HT) neuroendocrine function in patients taking cholesterol-lowering drugs. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 100-106

DILLON KA, GROSS-ISSEROFF R, ISRAELI M, BIEGON A. Autoradiographic analysis of serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the human brain postmortem : effects of age and alcohol. *Brain Res* 1991, **554** : 56-64

DREUX C, LAUNAY JM. La plaquette sanguine : un modèle neuronal dans les affections psychiatriques. *Encéphale* 1985, **11** : 57-64

DREVETS WC, FRANK E, PRICE JC, KUPFER DJ, HOLT D, GREER PJ. et coll. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 1375-1387

DULIT RA, FYER MR, HAAS GL, SULLIVAN T, FRANCES AJ. Substance use in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 1002-1007

EDMAN G, ASBERG M, LEVANDER S, SCHALLING D. Skin conductance habituation and cerebrospinal fluid 5-hydroxy-indoleacetic acid in suicidal patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43** : 586-592

- ELLIS PM, SALMOND CE. Is platelet imipramine binding reduced in depression. *Biol Psychiatry*, 1994, **36** : 292-299
- GALLERANI M, MANFREDINI R, CARACCILO S, SCAPOLI C, MOLINARI S, FERSINI C. Serum cholesterol concentrations in parasuicide. *Br Med J* 1995, **310** : 1632-1636
- GARDNER DL, LUCAS PB, COWDRY RW. CSF metabolite in borderline personality disorder compared with normal controls. *Biol Psychiatry* 1990, **28** : 247-254
- GHANSHYAM N, SUBHASH C, JANICAK PG, MARKS RC, DAVIS JM. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry* 1990, **28** : 215-222
- GHANSHYAM N, SUBHASH C, YOGESH D, SHARMA RP, JANICAK PG. et coll. Platelet Serotonin-2A Receptor A potential biological marker for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 850-855
- GLUECK CJ, KULLER FE, HAMER T, RODRIGUEZ R, SOSA F. et coll. Hypercholesterolemia, suicide and suicide ideation in children hospitalized for psychiatric disease. *Pediatr Res* 1994, **35** : 602-610
- GOLOMB BA. Cholesterol and violence : is there a connection ? *Ann Intern Med* 1998, **128** : 478-487
- GROSS-ISSEROFF R, ISRAELI M, BIEGON A. Autoradiographic analysis of tritiated imipramine binding in the human brain pots mortem : effects of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 237-241
- GROSS-ISSEROFF R, SAIAMA D, ISRAELI M. BIEGON A. Autoradiographic analysis of [3H]ketanserin binding n the human brain postmortem : effect of suicide. *Brain Res* 1990, **507** : 208-215
- GUSTAVSSON G, TRÄSKMAN-BENDZ L, DEE HIGLEY J, WESTRIN A. CSF testosterone in 43 male suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003, **13** : 105-109
- HADDJERI N, BLIER P. Sustained blockade of neurokinin-1 receptors enhances serotonin neurotransmission. *Biol Psychiatry* 2001, **50** : 191-199
- HAMON M, GOZLAN H. Les récepteurs centraux de la sérotonine. *Médecine Sciences* 1993, **9** : 21-30
- HEBERT PR, GAZIANO JM, CHAN KS, HENNEKENS CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and totality mortality. *JAMA* 1997, **278** : 313-321
- HILLBRAND M, FOSTER HG. Serum cholesterol levels and severity of aggression. *Psychol Rep* 1993, **72** : 270
- HORTON RW. The neurochemistry of depression : evidence derived from studies of *post-mortem* brain tissue. *Mol Aspects Med* 1992, **13** : 191-203
- HRDINA PD. Differentiation of two components of specific [³H]imipramine binding in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1984, **102** : 481-488
- HRDINA PD, DEMETER E, VU TB, SÛTÛNYI P. PALKOVITS M. 5-HT uptake sites and 5-HT receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives : increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Res* 1993, **614** : 37-44
- JACOBS D, BLACKBURN H, HIGGINS M, REED D, ISO H. et coll. Report of the conference on low blood cholesterol : mortality associations. *Circulation* 1992, **86** : 1046-1060

JONES JS, STANIEY B, MANN JJ, FRANCES AJ, GUIDO JR, TRÅSKMAN-BENDZ L. et coll. CSF 5-HIAA and HVA concentrations in elderly depressed patients who attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 1225-1227

JOYCE JN, SHANE A, LEXOW N, WINOKUR A, CASANOVA MF, KLEINMAN JE. Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1993, **8** : 315-336

KAPLAN JR, SHIVELY CA, FONTENOT MB, MORGAN TM, HOWELL SM. et coll. Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosom Med* 1994, **56** : 479-484

KAPUR S, MANN JJ. Role of the dopaminergic system in depression. *Biol Psychiatry* 1992, **32** : 1-17

KLIMEK V, ROBERSON G, STOCKMEIER C, ORDWAY G. Serotonin transporter and MAO-B levels in monoamine nuclei of the human brainstem are normal in major depression. *J Psychiatry Res* 2003, **37** : 387-397

KUNUGI H, TAKEI N, AOKI H, NANKO S. Low serum cholesterol in suicide attempters. *Biol Psychiatry* 1997, **41** : 196-200

LAGATTUTA TF, HENTELEFF RA, ARANGO V, MANN JJ. Reduction in cortical serotonin transporter site number in suicide victims in the absence of altered levels of serotonin, its precursors or metabolite. *Soc Neurosci Abstr* 1992, **18** : 1598

LARUELLE M, ABI-DARGHAM A, CASANOVA MF, TOTI R, WEINBERGER DR, KLEINMAN JE. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. A post-mortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 810-818

LAUNAY J.M., PASQUES D., DREUX C. Données nouvelles sur le métabolisme de la sérotonine par les plaquettes humaines, modèles de neurone. In : DREUX C, BOUSQUET B. (eds). *Actualités en Pharmacie et Biologie Cliniques. 2^e série : Biochimie et Pharmacologie du cerveau.* Paris, Varia, 1983 : 155-159

LAWRENCE KM, DE PAERMENTIER F, CHEETHAM SC, CROMPTON MR, KATONA CL, HORTON RW. Brain 5-HT uptake sites, labelled with [³H]paroxetine, in antidepressant-free depressed suicides. *Brain Res* 1990, **526** : 17-22

LAWRENCE KM, KANAGASUNDARAM M, LOWTHER S, KATONA CL, CROMPTON MR, HORTON RW. [³H] imipramine binding in brain samples from depressed suicides and controls : 5-HT uptake sites compared with sites defined by desmethylimipramine. *J Affect Disord* 1998, **47** : 105-112

LEAKE A, FAIRBAIRN AF, McKeith IG, FERRIER IN. Studies on the serotonin uptake binding site in major depressive disorder and control post-mortem brain : neurochemical and clinical correlates. *Psychiatry Res* 1991, **39** : 155-165

LECRUBIER Y, BRACONNIER A, SAID S, PAYAN C. The impulsivity rating scale (IRS) : preliminary results. *Europ Psychiatry* 1995, **10** : 331-338

LESCH KP, WOLOZIN BL, MURPHY DL, RIEDERER P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site : identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem* 1993, **60** : 2319-2322

LEYSSEN JE, AWOUTERS F, KENNIS L, LADURON PM, VANDENBERK J, JANSSEN PA. Receptor binding profile of R 41468, a novel antagonist at 5-HT₂ receptors. *Life Sci* 1981, **20** : 1015-1018

- LIDBERG L, ASBERG M, SUNDQVIST-STENSMAN UB. 5-hydroxyindoleacetic acid levels in attempted suicides who have killed their children. *Lancet* 1984, i : 928-928
- LINDBERG G, RASTAM L, GULLBERG B, EKLUND GA. Low serum cholesterol concentration and short-term mortality from injuries in men and women. *Br Med J* 1992, 305 : 277-279
- LINNOILA M, VIRKKUNEN M, SCHEININ M, NUUTILA A, RIMON R, GOODWIN FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from non impulsive violent behavior. *Life Sci* 1983, 33 : 2609-2614
- LITTLE KY, McLaughlin DP, RANC J, GILMORE J, LOPEZ JF, WATSON SJ. et coll. Serotonin transporter binding sites and mRNA levels in depressed persons committing suicide. *Biol Psychiatry* 1997, 41 : 1156-1164
- LOWTHER S, DE PAERMENTIER F, CROMPTON MR, KATONA CL, HORTON RW. Brain 5-HT₂ receptors in suicide victims : violence of death, depression and effects of antidepressant treatment. *Brain Res* 1994, 642 : 281-289
- LOWTHER S, DE PAERMENTIER F, CHEETHAM SC, CROMPTON MR, KATONA CL, HORTON RW. 5-HT_{1A} receptor binding sites in post-mortem brain samples from depressed suicides and controls. *J Affect Disord* 1997, 42 : 199-207
- MALISON RT, PRICE LH, BERMAN R, VAN DYKE CH, PELTON G, CARPENTER L. et coll. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [¹²³I]-2-carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)tropane and Single Photon Emission Computed Tomography. *Biol Psychiatry* 1998, 44 : 1090-1098
- MALONE KM, WATERNAUX C, HAAS GL, COOPER TB, LI S, MANN JJ. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2003, 160 : 773-779
- MANJI HK, DREVETS WC, CHARNEY DS. The cellular neurobiology of depression. *Nature Med* 2001, 7 : 541-547
- MANN JJ, STANLEY M, Mcbride PA, MCEWEN BS. Increased serotonin₂ and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986, 43 : 954-959
- MANN JJ, BRIDE PA, ANDERSON GM, MIECZKOWSKI TA. Platelet and whole blood serotonin content in depressed patients : correlations with acute and life-time psychopathology. *Biol Psychiatry* 1992, 32 : 243-257
- MANN JJ, MALONE KM, SWEENEY JA, BROWN RP, LINNOILA M, STANLEY B. et coll. Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1996, 15 : 576-586
- MANN JJ, HENTELEFF RA, LAGATTUTA TF, PERPER JA, LI S, ARANGO V. Lower ³H-paroxetine binding in cerebral cortex of suicide victims is partly due to fewer high-affinity non-transporter sites. *J Neural Transm* 1996, 103 : 1337-1350
- MANN JJ, MALONE KM. Cerebrospinal fluid amines and higher lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry* 1997, 41 : 162-171
- MANN JJ, OQUENDO M, UNDERWOOD MD, ARANGO V. The Neurobiology of suicide risk : A review for the clinician. *J Clin Psychiatry* 1999, 60 : 7-11

MANN JJ, WATERNAUX C, HAAS GL, MALONE KM. Towards a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 181-189

MANN JJ, HUANG YY, UNDERWOOD MD, KASSIR SA, OPPENHEIM S, KELLY TM. et coll. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 729-738

MANN JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Neuroscience* 2003, **4** : 819-826

MARAZZITI D, DELEO D, CONTI L. Further evidence supporting the role of the serotonin system in suicide behavior : a preliminary study of suicide. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1989, **80** : 322-324

MARAZZITI D, ROTONDO A, PRESTA S, PANIOLI-GUADAGNUCCI ML, PALEGO L, CONTI L. Role of serotonin in Human aggressive behavior. *J Aggressive Behav* 1993, **9** : 347-53

MARCUSSON J, MORGAN DG, WINBLAD B, FINCH CE. Serotonin-2 binding sites in human frontal cortex and hippocampus. Selective loss of 2-A sites with age. *Brain Res* 1984, **311** : 51-56

MARCUSSON JO, ROSS SB. Binding of some antidepressants to the 5-hydroxytryptamine transporter in brain and platelets. *Psychopharmacology (Berl)* 1990, **102** : 145-155

MARTENSSON B, WÄGNER A, BECK O, BRODIN K, MONTERO D, ASBERG M. Effects of clomipramine treatment on cerebrospinal fluid monoamine metabolites and platelet ³H-imipramine binding and serotonin uptake and concentration in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1991, **83** : 125-133

MARZUK PM, MANN JJ. Suicide and substance abuse. *Psychiatr Ann* 1988, **18** : 639-645

MASSOU JM, TRICHARD C, ATTAR-LEVY D, FELINE A, CORRUBLE E, BEAUFILS B, MARTINOT JL. Frontal 5-HT_{2A} receptors studied in depressive patients during chronic treatment by selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology* 1997, **133** : 99-101

MATSUBARA S, ARORA RC, MELTZER HY. Serotonergic measures in suicide brain : 5-HT_{1A} binding sites in frontal cortex of suicide victims. *J Neural Transm* 1991, **85** : 181-194

MCKEITH IG, MARSHALL EF, FERRIER IN, ARMSTRONG MM, KENNEDY WN, PERRY RH. et coll. 5-HT receptor binding in post-mortem brain from patients with affective disorder. *J Affect Disord* 1987, **13** : 67-74

MELLERUP E, LANGER SZ. Validity of imipramine platelet binding sites as a biological marker of endogenous depression. A World Health Organisation Collaborative Study. *Pharmacopsychiatry* 1990, **23** : 113-117

MELLERUP ET, PLENGE P. Why some depressed patients may have low platelet ³H-imipramine binding. *Acta Psychiatr Scand* 1990, **82** : 330-334

MELTZER HY, ARORA RC. Platelet markers of suicidality. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1986, **487** : 271-280

- MELTZER HY, ARORA RC. Platelet serotonin studies in affective disorders, evidence for a serotonergic abnormality. In : SANDLER M, COPPEN A, HARNETT S. (eds). 5-hydroxytryptamine in psychiatry : a spectrum of ideas. Oxford University Press, 1991 : 50-89
- MELTZER CC, PRICE JC, MATHIS CA, GREER PJ, CANTWELL MN, HOUCK PR. et coll. PET imaging of serotonin type 2A receptors in late-life neuropsychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 1871-1878
- MELTZER HY, MAES M. Effects of buspirone on plasma prolactin and cortisol levels in major depressed and normal subjects. *Biol Psychiatry* 1994, **35** : 316-323
- MEYER JH, KAPUR S, HOULE S, DASILVA J, OWCZAREK B, BROW GM. et coll. Prefrontal cortex 5-HT₂ receptors in depression : an [18F]setoperone PET imaging study. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 1029-1034
- MEYER JH, KAPUR S, EISFEID B, BROWN GM, HOULE S, DASILVA J. et coll. The effect of paroxetine on 5-HT(2A) receptors in depression : an [18F]setoperone PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2001a, **158** : 78-85
- MEYER JH, WILSON AA, GINOVART N, GOULDING V, HUSSEY D, HOOD K et coll. Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression : a [(11)C]DASB PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2001b, **158** : 1843-1849
- MEYER JH, MCMAN S, KENNEDY SH, KORMAN L, BROWN GM, DASILVA JN. et coll. Dysfunctional attitudes and 5-HT₂ receptors during depression and self-harm. *Am J Psychiatry* 2003, **160** : 90-99
- MEYERSON LR, WENNOGLE LP, ABEL MS, COUPET J, LIPPA AS, RAUH CE, BEER B. Human brain receptor alterations in suicide victims. *Pharmacol Biochem Behav* 1982, **17** : 159-163
- MODAI I, VALEVSKI A, DROR S, WEIZMAN A. Serum cholesterol levels and suicidal tendencies in psychiatric inpatients. *J Clin Psychiatry* 1994, **55** : 252-254
- MOFFITT TE, BRAMMER GL, CASPI A, FAWCETT JP, RALEIGH M, YUWILER A, SILVA P. Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study. *Biol Psychiatry* 1998, **43** : 446-457
- MULDOON MF, MANUCK SB, MATTHEWS KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality : a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990, **301** : 309-314
- MULDOON MF, KAPLAN JR, MANUCK SB, MANN JJ. Effects of a low-fat diet on brain serotonergic responsivity in cynomolgus monkeys. *Biol Psychiatry* 1992, **31** : 739-742
- MURPHY GE, WETZEL RD, ROBINS E, MCEVOY L. Multiple risk factors predict suicide in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 459-463
- MURPHY GE, WETZEL RD. The lifetime risk of suicide in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 383-392
- NEATON JD, BLACKBURN H, JACOBS D, KULLER L, LEE DJ. et coll. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial research group. *Arch Intern Med* 1992, **152** : 1490-1500

NORDSTRÖM P., SAMUELSSON M., ASBERG M., TRASKMAN-BENDZ L., ABERG-WISTEDT A. et coll. CSF 5-HIAA predicts suicide risk after attempted suicide. *Suicide Life Threat Behav* 1994, **24** : 1-9

OWEN F, CROSS AJ, CROW TJ, DEAKIN JFW, FERRIER IM, LOFTHOUSE R. et coll. Brain 5-HT-2 receptors and suicide. *Lancet* 1983, **2** : 1256

OWEN F, CHAMBERS DR, COOPER SJ, CROW TJ, JOHNSON JA, LOFTHOUSE R. et coll. Serotonergic mechanisms in brains of suicide victims. *Brain Res* 1986, **36** : 185-188

OWENS MJ, NEMEROFF CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression : focus on the serotonin transporter. *Clin Chemist* 1994, **40** : 288-295

PANDEY GN, DWIVEDI Y, RIZAVI HS, REN X, PANDEY SC, PESOLD C. et coll. Higher expression of serotonin 5-HT(2A) receptors in the postmortem brain of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry* 2002, **159** : 419-429

PAPASSOTIROPOULOS A, HAWELLECK B, FRAHNERT C, RAO GS, RAO ML. The risk of acute suicidality in psychiatric inpatients increases with low plasma cholesterol. *Pharmacopsychiatry* 1999, **32** : 1-4

PAUL SM, REHAVI M, SKOLNIK P, BALLENGER JC, GOODWIN FK. Depressed patients have decreased binding of tritiated imipramine to platelet serotonin « transporter ». *Arch Gen Psychiatry* 1981, **38** : 1315-1317

PERRY EK, MARSHAL EF, BLESSED G, TOMLINSON BE, PERRY RH. Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness. *Br J Psychiatry* 1983, **142** : 188-192

PLACIDI GPA, OQUENDO MA, MALONE KM, HUANG YY, ELLIS SP, MANN JJ. Aggressivity, suicide attempts, and depression : relationship to cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels. *Biol Psychiatry* 2001, **50** : 783-791

PLETSCHER A, LAUBSCHER A, GRAF M. SANER A. Blood platelets as model for central 5-hydroxytryptaminergic neurons. *Ann Biol Clin* 1979, **37** : 35-39

PURSELLE DC, NEMEROFF CB. Serotonin Transporter : A potential Substrate in the Biology of suicide. *Neuropsychopharmacology* 2003, **28** : 613-619

QUINTIN P, BENKELFAT C, LAUNAY JM, ARNULF I, POINTEREAU-BELLENGER. et coll. Clinical and neurochemical effect of acute tryptophan depletion in an affected relatives of relatives of patients with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry*, 2001, **50** : 184-190

RAINE A, BUCHSBAUM M, LACASSE L. Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 495-508

RAMAMOORTHY S, BAUMAN AL, MOORE KR, HAN H, YANG-FENG T. et coll. Anti depressant and cocaine sensitive human serotonin transporter : molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proceed Nat Acad Sci USA* 1993, **90** : 2542-2546

RAO ML, BRAUNIG P. Peripheral serotonin and catecholamine levels and suicide behavior. In : LERER B, GERHON S. (eds) *New Directions in Affective Disorders*. New York, Springer Verlag, 1989 : 320-325

- RAO ML, HAWELLEK, PAPASSOTIROPOULOS A, DEISTER A, FRAHNERT C. Upregulation of the platelet Serotonin 2A Receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients. *Neuropsychobiology* 1998, **38** : 84-89
- RILKE O, SAFAR C, ISRAEL M, BARTH T, FELBER W, OEHLER J. Differences in whole blood serotonin levels based on a typology of parasuicide. *Neuropsychobiology* 1998, **38** : 70-72
- ROSEL P, ARRANZ B, SAN L, VALLEJO J, CRESPO JM, URRETAVIZCAYA M, NAVARRO MA. Altered 5-HT(2A) binding sites and second messenger inositol trisphosphate (IP(3)) levels in hippocampus but not in frontal cortex from depressed suicide victims. *Psychiatry Res* 2000, **99** : 173-181
- ROY A, ÅGREN B, PICKAR B, LINNOILA M, DORAN A, CUTLER N. et coll. Reduced CSF concentrations of homovanillic acid and homovanillic acid to 5-hydroxy-indoleacetic acid ratios in depressed patients : relationship to suicidal behavior and dexamethasone non suppression. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 1539-1545
- ROY A, LINNOILA M. Alcoholism and suicide. *Suicide Life Threat Behav* 1986, **16** : 244-273
- ROY A, DE JONG J, LINNOILA M. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicide behavior in depressed patients : a five year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 609-612
- ROY A. Suicidal Behavior in Depression : Relationship to Platelet Serotonin Transporter. *Neuropsychobiology* 1999, **39** : 71-75
- ROY-BYME P, POST RM, RUBINOW DR, LINNOILA M, SAVARD R, DAVIS B. CSF 5HIAA and personal and family history of suicide in affectively ill patients : a negative study. *Psychiatry Res* 1983, **10** : 263-274
- RUSS MJ, ACKERMAN SH, BANAY-SCHWARTZ M, SHINDLEDECKER RD, SMITH GP. Plasma tryptophan to large neutral amino acid ratio in depressed and normal subjects. *J Affect Disord* 1989, **19** : 9-14
- SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA, ROULEAU JL, RUTHERFORD JD. et coll. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trials investigators. *N Engl J Med* 1996, **335** : 1001-1009
- SANDERS-BUSH E, MAYER SE. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor agonists and antagonists. In : HARDMAN JG, LIMBIRD LE (eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9^e édition. McGraw-Hill, New York, 1995 : 249-263
- SARGENT PA, KJAER KH, BENCH CJ, RABINER EA, MESSA C. et coll. Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635 : effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 174-180
- SARRIAS MJ, ARTIGAS F, MARTINEZ E, GELPI E, ALVAREZ E. et coll. Decreased plasma serotonin in melancholic patients : a study with clomipramine. *Biol Psychiatry* 1987, **22** : 1429-1438
- SERRES F, AZORIN J-M, VALLI M, JEANNINGROS R. Evidence for an increase in functional platelet 5-HT2A receptors in depressed patients using the new ligand (125 I)-DOI. *Eur Psychiatry* 1999, **14** : 451-457

SHASKAN EG, SNYDER SH. Kinetics of serotonin accumulation into slices from rat brain : relationship to catecholamine uptake. *J Pharmacol Exp Ther* 1970, **163** : 425

SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I, ISLES CG, LORIMER AR. et coll. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland coronary prevention study group. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1301-1307

SIEVER LJ, BUCHSBAUM MS, NEW AS, SPIEGEL COHEN J, WIE T. et coll. d, 1- fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with [¹⁸F] fluorodeoxyglucose Positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology* 1999, **20** : 413-423

SPREUX-VARQUAUX O, GAILLEDREAU J, VANIER B, BOTHUA D, PLAS J. et coll. Initial increase of plasma serotonin : a biological predictor for the antidepressant response to clomipramine ? *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 465-473

SPREUX-VARQUAUX O, ALVAREZ J-C, BERLIN I, BATISTA G, DESPIERRE PG. et coll. Differential abnormalities in plasma 5-HIAA and platelet serotonin concentrations in violent suicide attempters. Relationships with impulsivity and depression. *Life Sciences* 2001, **69** : 647-657

STALEY JK, MALISON RT, INNIS RB. Imaging of the serotonergic system : interactions of neuroanatomical and functional abnormalities of depression. *Biol Psychiatry* 1998, **44** : 534-549

STANLEY M, VIRGILIO J, GERSHON S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science* 1982, **216** : 1337-1339

STANLEY M, MANN JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1983, **29** : 214-216

STEEGMANS PH, FEKKES D, HOES AW, BAK AA, VAN DER DOES E, GROBBEE DE. Low serum cholesterol concentration and serotonin metabolism in men. *Br Med J* 1996, **312** : 221

STEIN DJ, HOLLANDER B, LIEBOWITZ MR. Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993, **5** : 9-17

STOCKMEIER CA, DILLEY GE, SHAPIRO LA, OVERHOLSER JC, THOMPSON PA, MELTZER HY. Serotonin receptors in suicide victims with major depression. *Neuropsychopharmacology* 1997, **16** : 162-173

STOCKMEIER CA, SHAPIRO LA, DILLEY GE, KOLLI TN, FRIEDMAN L, RAJKOWSKA G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci* 1998, **18** : 7394-7401

STOCKMEIER CA. Involvement of serotonin in depression : evidence from post mortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *J Psychiatric Research* 2003, **37** : 357-373

STOFF DM, POLLOCK L, VITIELLO B, BEHAR D, BRIDGER WH. Reduction of ³H-imipramine binding sites on platelets of conduct disordered children. *Neuropsychopharmacology* 1987, **1** : 55-62

TAM WY, CHAN MY, LEE PH. The menstrual cycle and platelet 5-HT uptake. *Psychom Med* 1985, **47** : 352-362

TRÅSKMAN L, ASBERG M, BERTILSSON L, SJÖSTRAND L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1981, **38** : 631-636

TRÅSKMAN-BENDZ L, ALLING C, ORELAND L, REGNÉLL G, VINGE E, ÖHMAN R. Prediction of suicidal behavior from biologic tests. *J Clin Psychopharmacol* 1992, **12** : 21S-26S

TUCKER P, RUWE WD, MASTERS B, PARKER DE, HOSSAIN A. et coll. Neuroimmune and cortisol changes in selective serotonin reuptake inhibitor and placebo treatment of chronic posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004, **56** : 121-128

TURECKI G, BRIERE R, DEWAR K, ANTONETTI T, LESAGE AD, SEGUIN M. et coll. 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* 1999, **156** : 1456-1458

VAN HEERINGEN C, AUDENAERT K, VAN LAERE K, DUMONT F, SLEGGERS G. et coll. Prefrontal 5-HT_{2A} receptor binding index, hopelessness and personality characteristics in attempted suicide. *J Affective Disorders* 2003, **74** : 149-158

VAN HEERINGEN K. The Neurobiology of Suicide and Suicidality. *Can J Psychiatry* 2003, **48** : 292-300

VAN PRAAG HM. Depression, suicide and the metabolism of serotonin in the brain. *J Affect Disord* 1982, **4** : 275-290

VERBEUREN TJ. Synthesis, storage, release and metabolism of 5-hydroxytryptamine in peripheral tissues. In : FOZARD JR. (eds). *The peripheral actions of 5-Hydroxytryptamine*. Oxford University Press, Oxford, 1989 : 1-25

VIRKKUNEN M, PENTINEN H. Serum cholesterol in aggressive conduct disorder : a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1984, **19** : 435-439

VIRKKUNEN M, RAWLINGS R, TOKOLA R, POLAND RE, GUIDOTTI A, NEMEROFF CB. et coll. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 20-27

VIRKKUNEN M. Serum cholesterol in antisocial personality. *Neuropsychobiology* 1979, **5** : 27-30

WAGNER A, ASBERG-WISTEDT A, ASBERG M, EKQVIST B, MARTENSSON B, MONTERO D. Lower ³H-imipramine binding in platelets from untreated depressed patients compared to healthy controls. *Psychiatry Res* 1985, **16** : 131-139

WESTRIN A. Stress system alterations and mood disorders in suicidal patients. *Review Biomed Pharmacother* 2000, **54** : 142-145

WEYLER W, HSU YP, BREAKEFIELD XO. Biochemistry and genetics of monoamine oxidase. *Pharmac Ther* 1990, **47** : 391-417

WHITFIELD JB, PANG D, BUCHOLZ KK, MADDEN PA, HEATH AC et coll. Monoamine oxidase : associations with alcohol dependence, smoking and other psychopathology. *Psychol Med* 2000, **30** : 443-454

WILLEIT M, PRASCHAK-RIEDER N, NEUMEISTER A, PIRKER W, ASENBAUM S, VITOUCH O. et coll. [123I]-beta-CIT SPECT imaging shows reduced brain serotonin transporter availability in drug-free depressed patients with seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry* 2000, **47** : 482-489

YATES M, LEAKE A, CANDY JM, FAIRBAIRN AF, MCKEITH IG, FERRIER IN. 5H12 receptor changes in major depression. *Biol Psychiatry* 1990, **7** : 489-496

YATHAM LN, LIDDLE PF, DENNIE J, SHIAH IS, ADAM MJ, LANE CJ. et coll. Decrease in brain serotonin 2 receptor binding in patients with major depression following desipramine treatment : a positron emission tomography study with fluorine-18-labeled setoperone. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 705-711

YATHAM LN, LIDDLE PF, SHIAH IS, SCARROW G, LAM RW, ADAM MJ. et coll. Brain serotonin 2 receptors in major depression : a positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 850-858

ZANARDI R, ARTIGAS F, MORESCO R, COLOMBO C, MESSA C, GOBBO C. et coll. Increased 5-hydroxytryptamine-2 receptor binding in the frontal cortex of depressed patients responding to paroxetine treatment : a positron emission tomography scan study. *J Clin Psychopharmacol* 2001, **21** : 53-58