

Idées et conduites suicidaires

Une dimension transdiagnostique pour une psychiatrie de précision

**Aïste Lengvenyte¹, Émilie Olié¹, Marion Leboyer²,
Philippe Courtet¹**



¹Département de psychiatrie d'urgence et de soins post-aigus, Centre hospitalo-universitaire de Montpellier, IGF, Université de Montpellier, CNRS, Inserm, Montpellier, France.

²Université Paris-Est Créteil, Inserm U955, IMRB, neuro-psychiatrie translationnelle, Fondation FondaMental, Créteil, France.

aistelengvai@gmail.com

► Les pensées et conduites suicidaires forment une dimension transdiagnostique indépendante des diagnostics psychiatriques traditionnels. Cette spécificité est fondée sur des études génétiques, sur l'existence de biomarqueurs et sur les résultats de travaux précliniques sur des endophénotypes liés aux conduites suicidaires, tels que l'impulsivité, l'anhédonie et le désespoir. Elle révèle des mécanismes distincts impliquant l'inflammation, la réponse au stress, le système sérotoninergique et la neuroplasticité. Des traitements spécifiques, comme le lithium ou la kétamine, ciblent ces mécanismes. La cohorte *French Minds* du PEPR PROPSY identifiera les signatures biologiques et les trajectoires de cette dimension via des approches multimodales. ◀

Dimension des idées et conduites suicidaires : définition clinique et arguments transdiagnostiques

Les idées et conduites suicidaires incluent un continuum de manifestations cliniques allant de l'idéation suicidaire aux tentatives de suicide et au suicide. Bien que le suicide demeure un événement rare mais dramatique, environ 10 % des personnes déclarent avoir eu des idées suicidaires au cours de leur vie et 3 à 4 % ont fait une tentative de suicide dans la population générale, tandis que ces proportions s'élèvent à 20-30 % pour l'idéation suicidaire et à 10-15 % pour les tentatives de suicide chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. Elles constituent, par ailleurs, l'une des situations de santé mentale les plus fréquemment rencontrées dans les services d'urgence. Les idées et conduites suicidaires sont des phénomènes transdiagnostiques, c'est-à-dire qu'ils se retrouvent dans différents troubles psychiatriques, sans pour autant se réduire à ces diagnostics. Elles restent complexes, et bien qu'étroitement liées à divers troubles, elles

peuvent également survenir en l'absence de tout diagnostic formel fondé sur les classifications psychiatriques actuelles, comme celles décrites dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^e édition (DSM-5).

Définition clinique

L'idéation suicidaire désigne des pensées, des idées ou des plans visant à mettre fin à sa vie. Elle est souvent associée à une douleur émotionnelle insupportable et à un sentiment d'être piégé ou de désespoir. L'idéation peut varier entre des pensées passives et des intentions suicidaires actives, avec ou sans planification concrète, telles que la recherche de moyens ou la rédaction de messages d'adieu. La tentative de suicide correspond à un comportement auto-infligé, non fatal, où l'intention de mourir est présente, au moins partiellement. Le suicide, souvent déterminé *a posteriori* via une autopsie psychologique ou médico-légale (procédure de recueil d'informations rétrospectives auprès des proches et des professionnels), désigne une mort causée par un comportement auto-infligé avec une intention létale (Tableau 1).

Arguments transdiagnostiques

Les idées et conduites suicidaires, bien que souvent conceptualisées comme un symptôme dépressif – l'idéation suicidaire figurant parmi les critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon le DSM-5 – doivent également être envisagées comme une dimension clinique

Phénotype	Définition
Idéation suicidaire	Pensées, considérations ou plans liés au suicide.
Tentative de suicide	Comportement auto-infligé non fatal avec une intention de mourir.
Suicide	Décès causé par un comportement auto-infligé avec une intention létale.
Conduites suicidaires	Ensemble constitué des tentatives de suicide et de suicide.
Automutilation non suicidaire	Comportement auto-infligé intentionnel sans intention de mourir.

Tableau 1. Définitions des phénotypes de suicide et d'automutilation.

distincte. Cette dimension est caractérisée par des facteurs de risque, des bases neurobiologiques, des trajectoires et des besoins thérapeutiques spécifiques. L'ampleur de cette dimension est illustrée par le fait que les idées et conduites suicidaires ont été associées à soixante-douze troubles psychiatriques différents définis dans le DSM-5, soulignant leur nature transdiagnostique. Des études récentes mettent en évidence que ces phénomènes ne se limitent pas aux populations présentant un trouble psychiatrique. Environ un cinquième des individus ayant tenté de se suicider ne remplissaient pas les critères diagnostiques d'un trouble mental classique préalable [1]. Les données en temps réel révèlent également qu'une proportion significative de personnes sans trouble diagnostiqué – volontaires considérés comme en bonne santé – rapportent des épisodes d'idéation suicidaire dans 11 % des cas [2]. Ces observations renforcent l'hypothèse que les idées et conduites suicidaires ne sont pas simplement un symptôme ou une conséquence secondaire de troubles comme la dépression majeure ou le trouble de la personnalité limite (ou trouble *borderline*, caractérisé par une impulsivité marquée et une instabilité émotionnelle, relationnelle et identitaire). Elles représentent une dimension clinique autonome, qui transcende les catégories diagnostiques traditionnelles.

Cette vision s'inscrit dans le modèle stress-diathèse, où des facteurs de vulnérabilité (diathèse) – ancrés dans des bases neurobiologiques et psychologiques stables – interagissent avec des événements de stress aigus pour déclencher les idées et conduites suicidaires. Le modèle centré sur le cerveau proposé par John Mann (Université de Columbia, États-Unis) met en lumière des altérations de circuits cérébraux spécifiques, soulignant l'importance d'approches de recherche et d'intervention ciblées pour mieux comprendre et prévenir ces comportements [3].

Étudier les idées et conduites suicidaires comme une entité scientifique distincte repose sur des arguments solides. Un tournant fondamental en suicidologie a été la démonstration que des anomalies psychobiologiques, telles que des dysrégulations du système sérotoninergique, de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et des processus inflammatoires, sont spécifiquement associées à une vulnérabilité accrue aux idées et conduites suicidaires, indépendamment des comorbidités psychiatriques [3]. Cette vulnérabilité semble s'ancrer dans une susceptibilité individuelle persistante tout au long de la vie. En effet, le prédicteur le plus robuste des idées et conduites

suicidaires futures demeure un antécédent d'idées et conduites suicidaires. Ces données mettent en lumière l'urgence de reconnaître ces phénomènes comme une cible clinique et biologique à part entière, afin d'affiner les stratégies de prévention et d'intervention.

Une héritabilité indépendante des troubles psychiatriques

L'héritabilité des idées et conduites suicidaires est solidement établie par des études d'adoption, de jumeaux et familiales, avec des estimations qui varient entre 30 % et 50 % pour l'idéation suicidaire, les tentatives de suicide et le suicide. Une part significative de cette héritabilité, particulièrement pour les tentatives et les décès par suicide, est indépendante des troubles psychiatriques comorbides [4]. Comme pour la plupart des troubles psychiatriques, la vulnérabilité génétique aux comportements suicidaires découle d'une architecture polygénique, impliquant un grand nombre de variants génétiques, communs et rares. L'observation de ces caractéristiques nécessite des analyses de cohortes comptant des centaines de milliers de participants pour mener des études d'association pangénomique robustes. Récemment, des méta-analyses ont révélé un risque polygénique de suicide, qui, bien qu'en partie partagé avec d'autres troubles psychiatriques, conserve une composante distincte. L'héritabilité spécifique des polymorphismes nucléotidiques (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) liés au suicide est estimée à environ 6 %, atteignant jusqu'à 10 % selon l'ascendance [5].

En plus des troubles psychiatriques classiques comme la dépression ou le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, les corrélats génétiques incluent des facteurs de risque souvent associés aux idées et conduites suicidaires, tels que l'insomnie, l'impulsivité, la douleur, les comportements à risque, un faible niveau d'éducation ou la consommation de tabac [5]. Ces facteurs pourraient refléter des mécanismes biologiques spécifiques, soutenus par des analyses des voies

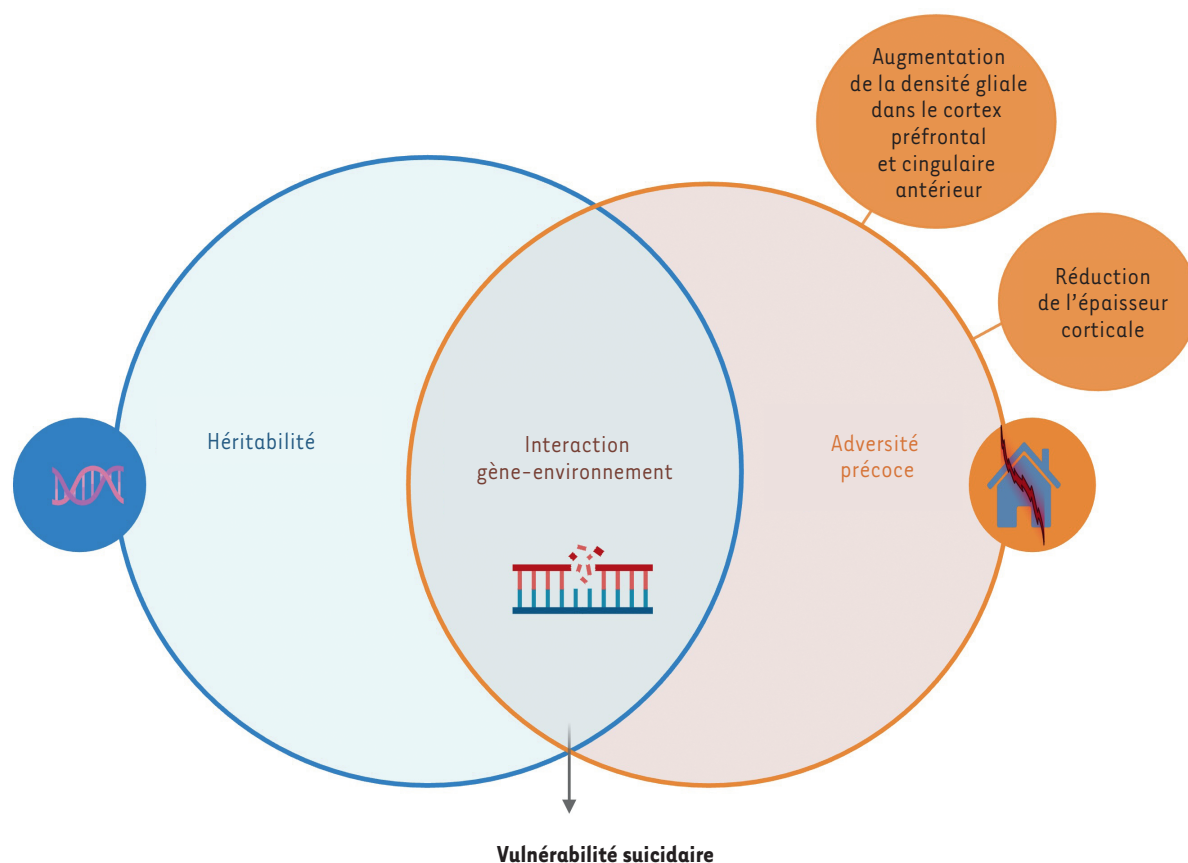


Figure 1. Facteurs de vulnérabilité suicidaire : interaction entre héritabilité et adversité précoce. Représentation schématique de la vulnérabilité suicidaire résultant de l'interaction entre l'héritabilité (cercle bleu), l'adversité précoce (cercle orange) et les facteurs gène-environnement (zone de chevauchement). Les modifications neurobiologiques associées à l'adversité précoce incluent une augmentation de la densité gliale dans le cortex préfrontal et cingulaire antérieur, ainsi qu'une réduction de l'épaisseur corticale. (© A. Lengvenyte, 2025, <https://BioRender.com/h75z582>).

biologiques associées aux *locus* génétiques impliqués, montrant le rôle de l'inflammation, de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), de la neurotransmission glutamatergique et de la neurogenèse. Ces systèmes, impliqués dans les réponses adaptatives au stress, pourraient jouer un rôle central dans la vulnérabilité suicidaire.

L'héritabilité semble particulièrement forte chez les individus présentant des conduites suicidaires précoces, suggérant que les facteurs génétiques exercent une influence plus marquée sur ces comportements lorsque ceux-ci apparaissent tôt dans la vie. De plus, les analyses génétiques comparant les cohortes de tentatives de suicide et de décès par suicide suggèrent que la tolérance au risque pourrait influencer la sévérité des phénotypes suicidaires. Ces données renforcent l'hypothèse que les idées et conduites suicidaires représentent une dimension clinique distincte, dotée de bases biologiques propres.

L'adversité précoce comme facteur de risque environnemental spécifique

Bien que les idées et conduites suicidaires présentent une héritabilité modérée, les facteurs environnementaux jouent un rôle crucial dans

leur émergence, notamment l'adversité précoce¹ [6] (Figure 1). Les stress précoces, tels que la maltraitance ou la négligence, modulent l'effet des variants génétiques par le biais de mécanismes épigénétiques comme la méthylation de l'ADN, augmentant ainsi la vulnérabilité individuelle [7,8] (→). (→ Voir m/s n° 12, 2024, page 947)

On estime qu'environ un tiers à la moitié des tentatives de suicide sont directement liées à des antécédents d'adversité précoce. Ces expériences engendrent des altérations neurobiologiques durables dans des circuits cérébraux essentiels à la régulation émotionnelle et cognitive. Par exemple, elles sont associées à une réduction de l'épaisseur corticale et à une densité gliale accrue dans le cortex préfrontal et le cortex

¹ L'adversité précoce désigne les expériences de stress ou de violence vécues par un enfant avant l'âge de 18 ans, qui peuvent influencer son développement émotionnel et cognitif, et sont souvent liées à des troubles psychiatriques ultérieurs (ndlr).

cingulaire antérieur, des régions clés pour le contrôle du stress et de l'impulsivité [9].

Sur le plan fonctionnel, l'adversité précoce perturbe les interactions entre réseaux cérébraux majeurs, tels que le réseau par défaut², le réseau affectif et le réseau exécutif, affectant des processus comme la gestion du stress ou l'adaptation cognitive. Ces altérations augmentent la susceptibilité aux conduites suicidaires en renforçant des traits comme l'impulsivité ou la labilité émotionnelle. Enfin, l'étude des interactions entre génétique et environnement ouvre la voie à des stratégies de prévention et d'intervention plus ciblées, adaptées aux mécanismes spécifiques sous-tendant la diathèse suicidaire, c'est-à-dire la vulnérabilité psychobiologique préexistante qui accroît le risque de passage à l'acte en présence de facteurs de stress [10].

Les marqueurs biologiques

La diathèse suicidaire repose sur des altérations neurobiologiques complexes impliquant des systèmes clés tels que la réponse au stress, l'immunité et les neurotransmetteurs (Figure 2). Historiquement, les recherches se sont principalement concentrées sur des biomarqueurs spécifiques associés aux tentatives de suicide ou à l'idéation suicidaire, souvent dans le contexte de la dépression. Cependant, des approches récentes mettent l'accent sur l'intégration de panels de biomarqueurs avec les outils d'apprentissage automatique et les approches de classification biologique. Ces nouvelles stratégies visent à démêler les signatures biologiques complexes des pensées et conduites suicidaires, ouvrant la voie à des modèles prédictifs plus précis et à l'identification de cibles thérapeutiques innovantes [11].

Biomarqueurs inflammatoires et immunitaires

Des preuves convergentes démontrent un rôle central de l'inflammation, tant au niveau cérébral que périphérique, dans les pensées et conduites suicidaires. Les études post-mortem montrent une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine 1 β (IL-1 β), l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), associée à une diminution des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-2, l'IL-4 et l'IL-8 dans des régions cérébrales clés telles que le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur [12]. Ces altérations pourraient exacerber les dysfonctionnements neuronaux impliqués dans la régulation émotionnelle et la prise de décision, des mécanismes fondamentaux dans la vulnérabilité suicidaire. Par ailleurs, l'activation accrue des microglies, observée par tomographie par émission de positons, est corrélée à l'idéation suicidaire et à une susceptibilité accrue d'augmentation d'idéation suicidaire dans des contextes de stress quotidien chez les personnes déprimées [13].

Sur le plan périphérique, des marqueurs inflammatoires tels que la protéine C-réactive (CRP, *C-reactive protein*) et l'IL-6 sont systématiquement élevés chez les individus présentant des idées suicidaires ou

des antécédents de tentatives de suicide, indépendamment des symptômes dépressifs ou des comorbidités psychiatriques [14,15]. Des ratios cellulaires spécifiques, comme les rapports neutrophiles/lymphocytes et monocytes/lymphocytes, ainsi que des marqueurs plaquettaires, tels que les thrombospondines et le facteur de croissance dérivé des plaquettes, émergent comme des biomarqueurs prometteurs, avec des différences observées entre idéation et tentative de suicide [16,17]. De plus, une étude transcriptomique a mis en lumière des altérations des gènes liés à l'immunité innée, notamment ceux codant les récepteurs *Toll-like* et *NOD-like*, observées tant dans le sang périphérique que dans le cerveau post-mortem des individus suicidés [18]. Ces données renforcent l'idée que l'inflammation, à la fois centrale et périphérique, joue un rôle crucial dans le continuum des pensées et conduites suicidaires.

Le système sérotoninergique

La dysrégulation du système sérotoninergique est un marqueur clé dans les pensées et conduites suicidaires. Des niveaux réduits de 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA), un métabolite principal de la sérotonine, ont été retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien d'individus suicidaires, indépendamment d'un diagnostic de dépression [19]. Par ailleurs, une surexpression du récepteur de la sérotonine 5-HT1A a été observée chez des personnes décédées par suicide, suggérant une implication spécifique de ce récepteur dans les mécanismes pathologiques liés au suicide [20]. En complément, des anomalies des transporteurs de la sérotonine, notamment SLC6A4 (*solute carrier family 6, member 4*), ont été identifiées. Une récente étude de découverte des biomarqueurs a classé l'expression du gène *SLC6A4* parmi les indicateurs les plus robustes des idées et conduites suicidaires [11]. Ces altérations sérotoninergiques sont étroitement associées à des dysfonctionnements cognitifs, notamment une perte de contrôle inhibiteur et des prises de décision altérées.

La dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

La dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est reconnue comme un facteur majeur dans les idées et conduites suicidaires. Les études utilisant des paradigmes de stress social montrent que les personnes ayant fait des tentatives de suicide, notamment celles avec une forte intention létale, présentent une production de cortisol atténuée à la suite d'un stress social [21]. De plus, une corrélation négative a été établie entre les niveaux d'adrénocorticotrophine,

² Le réseau du mode par défaut (désigne, en neurosciences, un réseau constitué des régions cérébrales actives lorsqu'un individu n'est pas focalisé sur le monde extérieur, et lorsque le cerveau est au repos, mais actif (ndlr).

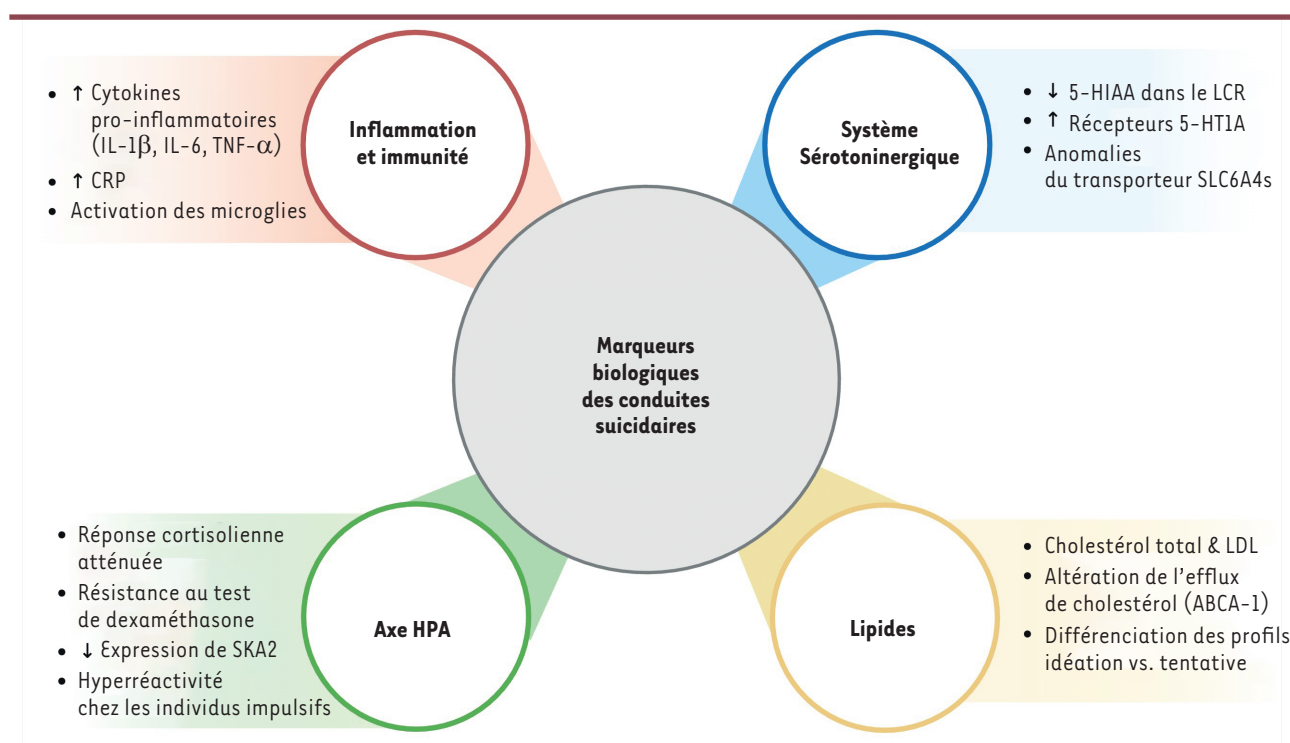


Figure 2. Marqueurs biologiques des pensées et conduites suicidaires. Les principaux systèmes biologiques et marqueurs associés aux conduites suicidaires incluent l'inflammation et l'immunité (interleukine-1 bêta [IL-1 β], interleukine-6 [IL-6], facteur de nécrose tumorale alpha [TNF- α], protéine C-réactive [CRP], activation de la microglie), l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [HPA] (réponse du cortisol, résistance au test de dexaméthasone), le système sérotoninergique (acide 5-hydroxyindoleacétique [5-HIAA], récepteur 5-hydroxytryptamine 1A [5-HT1A], transporteur de la sérotonine *Solute Carrier Family 6 Member 4* [SLC6A4]) et les lipides (cholestérol total, lipoprotéines de basse densité [LDL], transporteur de la cassette de liaison à l'adénosine triphosphate de type A1 [ABCA-1]). (© A. Lengvenyte, 2025, <https://BioRender.com/j92f107>).

une hormone clé de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, et l'idéation suicidaire chez des individus déprimés [22]. Une résistance au test de suppression à la dexaméthasone³, un indicateur de dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, a également été associée à un risque accru de tentative ou de décès par suicide [23]. En outre, une diminution de l'expression génique de SKA2 (*Spindle And Kinetochore Associated Complex Subunit 2*) et de la protéine SKA2, régulateur des récepteurs aux glucocorticoïdes (impliqué dans la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien au stress), a été observée dans le cortex préfrontal des individus suicidés. Cette réduction, indépendante des diagnostics psychiatriques, suggère un rôle spécifique de SKA2 dans la physiopathologie du comportement suicidaire [24].

Fait notable, une réponse exacerbée au test de stress social de Trier (protocole standardisé d'induction de stress psychosocial via un discours et un calcul mental devant un jury) a été documentée chez les tentateurs de suicide présentant une impulsivité-agressivité élevée et une faible dépression. Ces données suggèrent l'existence d'un sous-type suicidaire caractérisé par une hyperréactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien combinée à une impulsivité marquée [25].

L'ensemble de ces observations souligne la complexité des interactions entre le stress, la régulation hormonale et les conduites suicidaires, appelant des approches dimensionnelles et stratifiées.

Les lipides

Les altérations lipidiques constituent une piste prometteuse dans la compréhension des conduites suicidaires. Plusieurs études ont rapporté des niveaux sanguins réduits de cholestérol total et de lipoprotéines de basse densité chez les personnes ayant tenté de se suicider, indépendamment de leurs troubles psychiatriques sous-jacents [26]. Ces anomalies lipidiques pourraient perturber la transmission sérotoninergique, la disponibilité du cholestérol étant cruciale pour la fluidité membranaire et la fonction synaptique. De plus, une étude génétique a également révélé une association entre le risque de tentative de suicide et la capacité d'efflux du cholestérol, médiée par le transporteur ABCA-1 [27]. Les biomarqueurs lipidiques combinés, tels que l'apolipoprotéine A1 et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité,

³ Ce test mesure la suppression de la sécrétion de cortisol suite à la prise de dexaméthasone. Il est utilisé pour mesurer l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ndlr).

montrent également une capacité à différencier les individus déprimés avec et sans idéation suicidaire [28]. Cependant, malgré ces résultats prometteurs, les études sur le lien entre lipides et conduites suicidaires restent limitées, et les conclusions demeurent parfois contradictoires.

Caractéristiques structurales et fonctionnelles

Les progrès récents en neuroimagerie ont transformé notre compréhension des bases cérébrales des idées et conduites suicidaires, indépendamment des contextes diagnostiques spécifiques. Les études structurales et fonctionnelles mettent en évidence des anomalies dans des régions cérébrales essentielles, notamment le cortex préfrontal ventral et dorsal, l'insula, le cortex cingulaire antérieur, ainsi que leurs connexions avec le système limbique et le striatum [29]. Ces régions jouent un rôle central dans la régulation émotionnelle, la prise de décision et le contrôle des impulsions, fonctions souvent altérées chez les individus suicidaires (Figure 3).

Les recherches en imagerie fonctionnelle, menées au repos ou lors de tâches émotionnelles, révèlent une hypoconnectivité au sein du réseau de la saillance et entre celui-ci, le réseau par défaut et les régions limbiques. Ces dysfonctionnements pourraient traduire des difficultés à détecter et à évaluer les stimuli émotionnellement saillants, ainsi qu'à moduler les réponses comportementales de manière adaptative. Ces mécanismes sont particulièrement critiques dans la transition de l'idéation suicidaire à la tentative de suicide [30]. Par ailleurs, des anomalies structurelles, comme une réduction de l'épaisseur corticale dans le cortex préfrontal ventral et l'insula, ont été associées à des déficits de contrôle inhibiteur et à une rigidité cognitive accrue. Ces altérations pourraient refléter une vulnérabilité neurobiologique transdiagnostique, suggérant que les dysfonctionnements des réseaux cérébraux impliqués dans l'autorégulation et la flexibilité cognitive constituent des marqueurs spécifiques des idées et conduites suicidaires [31].

Données pré-cliniques

Bien que le suicide repose sur des processus cognitifs complexes tels que l'introspection, la planification et l'intentionnalité, considérés comme absents chez les animaux non humains, les modèles animaux précliniques offrent des outils précieux pour étudier les facteurs de risque des pensées et conduites suicidaires. Ces modèles se concentrent sur des endophénotypes fondamentaux, tels que l'impulsivité, le désespoir et l'anhédonie, qui peuvent être quantifiés et explorés chez l'animal. Ils permettent ainsi de cibler des mécanismes translationnels afin de mieux comprendre les bases neurobiologiques du risque suicidaire.

Modèles de stress

Les modèles de stress chronique chez les rongeurs sont particulièrement efficaces pour explorer les comportements liés au stress, considérés comme des indicateurs des conduites suicidaires. Ces travaux montrent que le stress chronique induit des altérations neurobiologiques et comportementales telles que la diminution de la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes, l'élévation des biomarqueurs pro-inflammatoires

et des comportements d'anhédonie, de désespoir et de dysfonction sociale [32]. Par exemple, le modèle « résident-intrus » chez les rongeurs est associé à une inflammation accrue et à une stratégie d'adaptation passive, tandis que l'exposition prolongée au stress perturbe la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et active la microglie [33]. Ces perturbations impactent la plasticité synaptique via une diminution de l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau, augmentant la vulnérabilité au stress [34].

Impulsivité et système sérotoninergique

La dysrégulation du système sérotoninergique joue un rôle déterminant dans l'impulsivité et l'agressivité, deux traits centraux associés aux conduites suicidaires. Chez les rongeurs soumis à un stress chronique, une augmentation de l'expression des récepteurs 5-HT_{2A} dans le cortex préfrontal est associée à des comportements d'impuissance acquise, un équivalent préclinique du désespoir. Ces altérations sont réversibles par des traitements pharmacologiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou la kétamine [35]. Les données pré-cliniques, comportementales et génétiques, confirment également que la modulation du système sérotoninergique impacte directement l'impulsivité et l'agressivité, corroborant les observations cliniques humaines [36]. L'exposition à des adversités précoces amplifie ces effets en réduisant la disponibilité du transporteur de la sérotonine dans le cortex préfrontal ventral, soulignant l'importance de la maturation cérébrale dans la régulation des endophénotypes liés aux conduites suicidaires.

Anhédonie et circuits de récompense

L'anhédonie, définie comme une perte de plaisir ou d'intérêt pour des stimuli gratifiants, est un trait transdiagnostique lié à l'idéation suicidaire. Les modèles animaux montrent que le stress chronique altère les circuits de la récompense, notamment le striatum ventral, entraînant une réduction de la fonction dopaminergique dans la voie tegmentale ventrale-noyau accumbens [37]. Ces modifications neuronales provoquent une diminution des comportements de recherche de récompense, caractéristique de l'anhédonie. Des outils innovants, comme la tâche de récompense probabiliste adaptée aux souris (un paradigme utilisant un écran tactile pour évaluer la sensibilité à la récompense et l'anticipation du gain), permettent de quantifier ces altérations et d'identifier des biomarqueurs associés aux dysfonctionnements des circuits de la récompense [38]. Ces approches renforcent la pertinence translationnelle des modèles animaux dans l'étude des mécanismes neurobiologiques sous-jacents aux idées et conduites suicidaires.

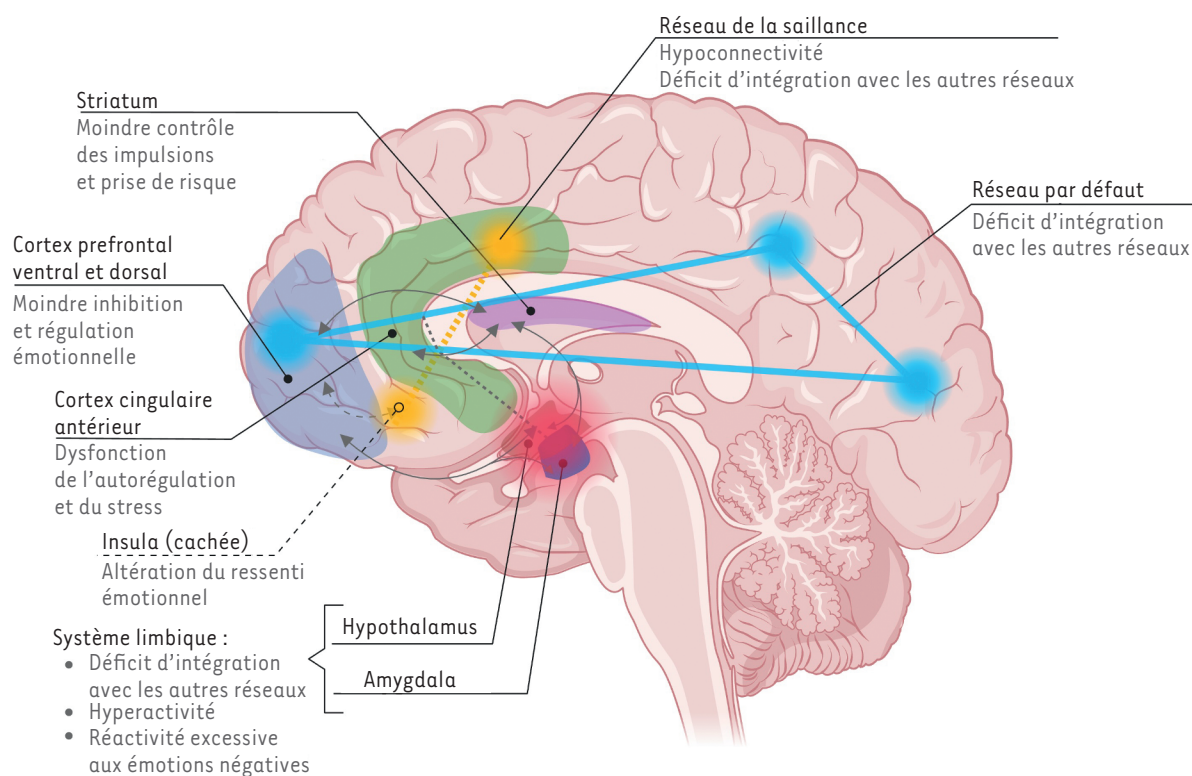


Figure 3. Dysfonctionnements cérébraux associés aux idées et conduites suicidaires. Schématisation des principales structures et réseaux cérébraux (réseau de la saillance, réseau par défaut, cortex préfrontal, cortex cingulaire antérieur, striatum, insula et système limbique) impliqués dans la régulation de l'impulsivité, des émotions et du stress. Des altérations de leur connectivité ou de leur fonctionnement peuvent contribuer à la vulnérabilité suicidaire (© A. Lengvenyte, 2025, <https://BioRender.com/d86q567>).

Données thérapeutiques

Historiquement, les traitements psychiatriques ne ciblaient pas spécifiquement les pensées et conduites suicidaires. Bien que les antidépresseurs réduisent en moyenne l'idéation suicidaire, environ la moitié des patients déprimés présentant des idées et conduites suicidaires ne répondent pas à ces traitements conventionnels. De plus, ces thérapies nécessitent souvent plusieurs semaines pour produire des effets significatifs, alors que les idées et conduites suicidaires exigent des interventions rapides et ciblées. Ces limitations reflètent en partie la nature transdiagnostique des idées et conduites suicidaires, qui nécessitent des traitements spécifiques et adaptés [39] (→).

(→) Voir m/s n° 12, 2020, page 1 207

Approches pharmacologiques

Le lithium, la kétamine et la clozapine sont parmi les rares traitements ayant démontré des effets robustes et spécifiques sur les pensées et conduites suicidaires, indépendamment des diagnostics psychiatriques associés. Ces molécules figurent également parmi les cibles identifiées dans les grandes études de biomarqueurs [11].

Le lithium est reconnu comme l'un des traitements les plus efficaces pour réduire les risques suicidaires, diminuant jusqu'à 60 % le risque de suicide. Ses mécanismes d'action incluent des effets neuroprotecteurs, anti-inflammatoires et sur la plasticité neuronale, stabilisant les circuits impliqués dans la régulation émotionnelle. Le lithium inhibe la glycogène synthase kinase-3 β (GSK-3 β) et augmente les niveaux du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF ou *brain-derived neurotrophic factor*) dans des régions clés comme l'hippocampe et le cortex préfrontal, ce qui améliore la prise de décision et le contrôle des impulsions. Cependant, l'arrêt brusque du traitement peut augmenter temporairement le risque suicidaire, nécessitant un suivi étroit [40].

La kétamine, administrée à faible dose, est une avancée révolutionnaire pour les crises suicidaires aiguës, produisant des effets rapides souvent en quelques heures, indépendamment du diagnostic sous-jacent [41] (→).

(→) Voir m/s n° 1, 2021, page 27

Ses effets anti-suicidaires, partiellement distincts de ses propriétés antidépresseurs,

impliquent la modulation de l'inflammation, des circuits de récompense et du traitement de la douleur, ainsi que des modifications de la neuroplasticité et de la connectivité dans les réseaux de saillance et par défaut [42].

La clozapine, le seul antipsychotique à avoir démontré une réduction significative des comportements suicidaires, est particulièrement efficace chez les patients atteints de schizophrénie. Elle agit *via* des mécanismes anti-inflammatoires, sérotoninergiques et dopaminergiques, en stabilisant les circuits neuronaux liés à la régulation émotionnelle [43].

D'autres agents initialement développés pour d'autres indications, tels que le lisinopril (antihypertenseur), la buprénorphine (substitut opioïde), la metformine (antidiabétique), l'acide folique, les stimulants, et les acides gras oméga-3 montrent également un potentiel pour réduire les pensées et conduites suicidaires. Ces molécules agiraient par la modulation de la douleur, de la réponse au stress, de l'inflammation et du métabolisme. Bien que préliminaires, ces résultats soulignent l'intérêt de réutiliser des médicaments existants dans une approche multimodale [11]. Par ailleurs, les liens entre les systèmes de réponse au stress et immunitaires avec les pensées et conduites suicidaires justifient l'étude approfondie de thérapies ciblant ces mécanismes. Par exemple, des données récentes montrent qu'une consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme le diclofénac ou l'ibuprofène, était associée à une réduction des taux de décès liés au suicide chez les jeunes femmes, bien que des études interventionnelles restent nécessaires [44].

Neuromodulation

La thérapie électro-convulsive demeure l'un des traitements les plus efficaces pour réduire rapidement les pensées suicidaires, avec une diminution significative de l'idéation suicidaire chez plus de 60 % des patients après un cycle de traitement. Cette thérapie modifie les dynamiques des réseaux cérébraux, notamment le réseau par défaut et le réseau de la saillance, améliorant ainsi la régulation émotionnelle et le contrôle cognitif. De plus, elle a été associée à une réduction de la variabilité modulaire dans le cortex cingulaire antérieur dorsal chez les individus présentant des idées suicidaires, mais pas chez ceux sans idéation, suggérant des effets spécifiques sur les pensées suicidaires [45]. Des avancées plus récentes incluent la stimulation magnétique transcrânienne répétée et sa version optimisée, la thérapie neuro-modulatrice accélérée et intelligente de Stanford (SAINT). Cette dernière, qui repose sur une stimulation à haute dose sur de courtes périodes, a démontré des réductions rapides et durables de l'idéation suicidaire. Les effets sur l'idéation suicidaire impliqueraient des connexions neuronales spécifiques entre l'*insula* et l'hippocampe, distinctes de celles liées aux effets antidépresseurs, positionnant SAINT comme une intervention rapide et ciblée pour les crises suicidaires aiguës [46].

Objectifs et outils de mesure dans la cohorte French Minds

La cohorte *French Minds* du PEPR PROPSY (programme de recherche en psychiatrie de précision) vise à approfondir notre compréhension

des idées et conduites suicidaires en tant que dimension transdiagnostique. Elle a pour objectif d'établir les bases biologiques, cliniques et psychosociales de ces phénomènes à travers une approche multimodale, intégrant des paramètres neurobiologiques, comportementaux et environnementaux. Plus spécifiquement, la cohorte *French Minds* identifiera les marqueurs cliniques, biologiques et d'imagerie associés aux idées et conduites suicidaires, examinera les trajectoires longitudinales de ces marqueurs sur une période d'un an pour étudier les dynamiques des idées et conduites suicidaires, et différenciera des sous-groupes homogènes. Enfin, elle évaluera la capacité prédictive de ces marqueurs pour anticiper l'intensité des idées suicidaires et des comportements suicidaires.

Pour permettre des analyses approfondies, les idées et conduites suicidaires sont mesurées à l'aide d'outils robustes et validés. L'échelle *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) [47], un instrument standardisé évaluant la présence, la sévérité et l'intensité de l'idéation suicidaire, ainsi que la violence et la létalité des tentatives de suicide, sera utilisée lors de l'inclusion. L'item spécifique au suicide du *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), complété chaque mois pendant un an, permettra de suivre l'évolution des idées suicidaires en temps réel. Cet outil sera également utilisé lors des visites d'imagerie pour explorer les associations entre idées suicidaires et biomarqueurs cérébraux.

En intégrant ces multiples niveaux d'analyse, la cohorte *French Minds* offre une opportunité unique de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents des idées et conduites suicidaires, ouvrant ainsi la voie à une psychiatrie de précision. ♦

SUMMARY

Suicidal ideation and behaviors: a transdiagnostic dimension for precision psychiatry

Suicidal thoughts and behaviors represent a transdiagnostic dimension independent of traditional psychiatric diagnoses. This specificity is supported by genetic studies, biomarkers, and preclinical research on endophenotypes associated with suicidal behaviors, such as impulsivity, anhedonia, and hopelessness. Clear mechanisms involving inflammation, the stress response, the serotonergic system, and neuroplasticity are emerging. Specific treatments, such as lithium and ketamine, target these mechanisms. The French Minds cohort of the PEPR PROPSY will identify the biological signatures and trajectories of this dimension using comprehensive multimodal approaches. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre de France 2030 portant la référence ANR-22-EXPR-0013 (France 2030).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

RÉFÉRENCES

- Oquendo MA, Wall M, Wang S, et al. Lifetime suicide attempts in otherwise psychiatrically healthy individuals. *JAMA Psychiatry* 2024 ; 81 : 572-8.
- Oquendo MA, Galfalvy HC, Choo TH, et al. Occurrence and characteristics of suicidal ideation in psychiatrically healthy individuals based on ecological momentary assessment. *Mol Psychiatry* 2024 ; 29 : 3356-63.
- John Mann J, Rizk MM. A brain-centric model of suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2020 ; 177 : 902-16.
- Kendler KS, Ohlsson H, Mościcki EK, et al. Genetic liability to suicide attempt, suicide death, and psychiatric and substance use disorders on the risk for suicide attempt and suicide death: a Swedish national study. *Psychol Med* 2023 ; 53 : 1639-48.
- Docherty AR, Mullins N, Ashley-Koch AE, et al. GWAS meta-analysis of suicide attempt: identification of 12 genome-wide significant loci and implication of genetic risks for specific health factors. *Am J Psychiatry* 2023 ; 180 : 723-38.
- Campbell-Sills L, Sun X, Papini S, et al. Genetic, environmental, and behavioral correlates of lifetime suicide attempt: Analysis of additive and interactive effects in two cohorts of US Army soldiers. *Neuropsychopharmacology* 2023 ; 48 : 1623-9.
- Parade SH, Huffhines L, Daniels TE, et al. A systematic review of childhood maltreatment and DNA methylation: candidate gene and epigenome-wide approaches. *Transl Psychiatry* 2021 ; 11 : 1-33.
- Lepeule J, Broséus L, Jedynak P, et al. Expositions environnementales et modifications de l'épigénome dans la période des 1000 premiers jours de vie. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 947-54.
- Underwood MD, Bakalian MJ, Escobar T, et al. Early-life adversity, but not suicide, is associated with less prefrontal cortex gray matter in adulthood. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019 ; 22 : 349-57.
- Lengvenyte A, Sundaresh A, Strumila R, et al. Combined effects of nitric oxide synthase 3 genetic variant and childhood emotional abuse on earlier onset of suicidal behaviours. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2022 ; 119 : 110617.
- Bhagar R, Gill SS, Le-Niculescu H, et al. Next-generation precision medicine for suicidality prevention. *Transl Psychiatry* 2024 ; 14 : 1-29.
- Serafini G, Parisi VM, Aguglia A, et al. A specific inflammatory profile underlying suicide risk? Systematic review of the main literature findings. *Int J Environ Res Public Health* 2020 ; 17 : 2392.
- Herzog S, Bartlett EA, Zanderigo F, et al. Neuroinflammation, stress-related suicidal ideation, and negative mood in depression. *JAMA Psychiatry* 2025 ; 82 : 85-93.
- Neupane SP, Daray FM, Ballard ED, et al. Immune-related biomarkers and suicidal behaviors: a meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacology* 2023 ; 75 : 15-30.
- Lengvenyte A, Sebt E, Courtet P. Towards better understanding of the link between inflammation and suicidal ideation and behaviors. *Minerva Psychiatri* 2022 ; 63 : 397-406.
- Lengvenyte A, Belzeaux R, Olié E, et al. Associations of potential plasma biomarkers with suicide attempt history, current suicidal ideation and subsequent suicidal events in patients with depression: A discovery study. *Brain Behav Immun* 2023 ; 114 : 242-54.
- Velasco A, Lengvenyte A, Rodriguez-Revela J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depressed patients with suicidal behavior: a systematic review. *Eur Psychiatry* 2023 ; 16 : 1-25.
- Sun S, Liu Q, Wang Z, et al. Brain and blood transcriptome profiles delineate common genetic pathways across suicidal ideation and suicide. *Mol Psychiatry* 2024 ; 29 : 1417-26.
- Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, et al. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000 ; 57 : 729-38.
- Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, et al. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life adversity. *Transl Psychiatry* 2018 ; 8 : 279.
- Herzog S, Galfalvy H, Keilp JG, et al. Relationship of stress-reactive cortisol to suicidal intent of prior attempts in major depression. *Psychiatry Res* 2023 ; 327 : 115315.
- Strumila R, Lengvenyte A, Zdanavicius L, et al. Higher levels of plasma Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) are associated with lower suicidal ideation in depressed patients compared to controls and suicide attempters, independently from depression severity. *Compr Psychoneuroendocrinol* 2024 ; 19 : 100235.
- Spaan P, Verrijp T, Michielsen PJS, et al. The dexamethasone suppression test as a biomarker for suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2025 ; 368 : 237-48.
- Pandey GN, Rizavi HS, Zhang H, et al. The expression of the suicide-associated gene SKA2 is decreased in the prefrontal cortex of suicide victims but not of nonsuicidal patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016 ; 19 : pyw015.
- Alacreu-Crespo A, Hidalgo V, Girod C, et al. The impulsiveness level influences the salivary cortisol response and social stress sensitivity in suicidal patients. *J Psychiatr Res* 2022 ; 156 : 159-67.
- Li H, Zhang X, Sun Q, et al. Association between serum lipid concentrations and attempted suicide in patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *PLoS One* 2020 ; 15 : e0243847.
- Knowles EEM, Curran JE, Meikle PJ, et al. Disentangling the genetic overlap between cholesterol and suicide risk. *Neuropsychopharmacology* 2018 ; 43 : 2556-63.
- Bai S, Fang L, Xie J, et al. Potential biomarkers for diagnosing major depressive disorder patients with suicidal ideation. *J Inflamm Res* 2021 ; 14 : 495-503.
- Schmaal L, Harmelen AL van, Chatzi V, et al. Imaging suicidal thoughts and behaviors: a comprehensive review of 2 decades of neuroimaging studies. *Mol Psychiatry* 2020 ; 25 : 408-27.
- Bryant RA, Breukelaar IA, Williamson T, et al. The neural connectome of suicidality in adults with mood and anxiety disorders. *Nat Ment Health* 2024 ; 2 : 1342-9.
- Ho TC, Walker JC, Teresi GI, et al. Default mode and salience network alterations in suicidal and non-suicidal self-injurious thoughts and behaviors in adolescents with depression. *Transl Psychiatry* 2021 ; 11 : 38.
- Walsh CP, Bovbjerg DH, Marsland AL. Glucocorticoid resistance and β 2-adrenergic receptor signaling pathways promote peripheral pro-inflammatory conditions associated with chronic psychological stress: a systematic review across species. *Neurosci Biobehav Rev* 2021 ; 128 : 117-35.
- Dudek KA, Dion-Albert L, Lebel M, et al. Molecular adaptations of the blood-brain barrier promote stress resilience vs. depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 ; 117 : 3326-36.
- Duman RS, Deyama S, Fogaça MV. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *Eur J Neurosci* 2021 ; 53 : 126-39.
- Fitzgerald PJ, Jen JY, Watson BO. Stress-sensitive antidepressant-like effects of ketamine in the mouse forced swim test. *PLoS One* 2019 ; 14 : e0215554.
- Sanchis-Ollé M, Fuentes S, Úbeda-Contreras J, et al. Controllability affects endocrine response of adolescent male rats to stress as well as impulsivity and behavioral flexibility during adulthood. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 3180.
- Lamontagne SJ, Wash SJ, Irwin SH, et al. Effects of dopamine modulation on chronic stress-induced deficits in reward learning. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2022 ; 22 : 736-53.
- Luc OT, Kangas BD. Validation of a touchscreen probabilistic reward task for mice: a reverse-translated assay with cross-species continuity. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2024 ; 24 : 281-8.
- Courtet P, Nobile B, Olié É. Soyons plus ambitieux pour traiter le suicide. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 1207-12.
- Del Matto L, Muscas M, Murru A, et al. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2020 ; 116 : 142-53.
- Desfossés CY, Blier P. Les propriétés antidépressives de la kétamine: une revue. *Med Sci (Paris)* 2021 ; 37 : 27-34.
- Lengvenyte A, Olié E, Courtet P. Suicide has many faces, so does ketamine: a narrative review on ketamine's antisuicidal actions. *Curr Psychiatry Rep* 2019 ; 21 : 132.
- Taipale H, Lähteenvuo M, Tanskanen A, et al. Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2021 ; 47 : 23-30.
- Andersson P, Lundberg J, Jarbin H, et al. Inverse association of anti-inflammatory prescription fills and suicide-related mortality in young adults: evidence from a nationwide study of Swedish regions, 2006-2021. *Brain Behav Immun Health* 2023 ; 31 : 100665.
- Guo Y, Xia M, Ye R, et al. Electroconvulsive therapy regulates brain connectome dynamics in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2024 ; 96 : 929-39.
- Li B, Zhao N, Tang N, et al. Targeting suicidal ideation in major depressive disorder with MRI-navigated Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy. *Transl Psychiatry* 2024 ; 14 : 21.
- Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-suicide severity rating scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011 ; 168 : 1266-77.

TIRÉS À PART

A. Lengvenyte