

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE LA COMMUNAUTE UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Neurosciences et Neurobiologie**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Lucie PENNEL

Thèse dirigée par **Maurice DEMATTEIS**

préparée au sein du **Laboratoire HP2**
dans l'**École Doctorale de Chimie et Science du vivant**

Intoxications médicamenteuses volontaires répétées : une conduite addictive plutôt que suicidaire. Phénotypage clinique et modélisation comportementale par une approche dimensionnelle.

THÈSE SOUTENUE LE **3 novembre 2016**

devant le jury composé de :

Monsieur Jean-Louis TERRA

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Président du Jury

Monsieur Amine BENYAMINA

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Rapporteur

Monsieur Georges BROUSSE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Rapporteur

Monsieur Jean-Luc CRACOWSKY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Monsieur Maurice DEMATTEIS

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Directeur de thèse



TITRE

Intoxications médicamenteuses volontaires répétées : une conduite addictive plutôt que suicidaire.

Phénotypage clinique et modélisation comportementale par une approche dimensionnelle.

RÉSUMÉ

Les intoxications médicamenteuses volontaires répétées (IMVr) constituent un problème de santé publique croissant, mais sous-évalué et traité comme une conduite suicidaire, alors qu'elles appartiendraient au registre des addictions. Notre travail abonde dans ce sens en montrant que les suicides alcoolisés se font principalement par IMV et correspondent au deliberate self-harm syndrom ; les suicidants récidivants se distinguent par un névrosisme et un attachement anxieux typiques des addictions ; les IMVr même suicidaires témoignent d'une relation addictive aux médicaments ; le facteur le plus prédictif d'IMV serait de l'avoir envisagée. Conceptualisé de façon translationnelle et argumenté par une approche pharmacologique, nous proposons un modèle dimensionnel des conduites suicidaires, intégré au continuum des addictions, confirmant l'hypothèse initiale et l'intérêt d'un raisonnement transnosographique diagnostique et thérapeutique dans le champ des pathologies mentales.

Mots clés : intoxications médicamenteuses volontaires répétées, conduite addictive, psychopathologie, phénotypage, tentative de suicide, modèle dimensionnel

TITLE

Repeated self-poisoning: an addictive rather than a suicidal behavior.

Clinical phenotyping and behavioral modeling using a dimensional approach.

ABSTRACT

Repeated Self-poisoning (RSP) constitute an under evaluated but growing public health problem, treated as a suicidal rather than an addictive behavior. Our work brings arguments by showing that suicides involving alcohol are mainly by self-poisoning and correspond to deliberate self-harm syndrome; repeat suicide attempters are identified by a neuroticism and anxious attachment typically found in addicts; even suicidal RSP shows addictive behavior involving medicines; the best predictor of self-poisoning is having thought about it. Conceptualized through a translational approach and supported by pharmacological arguments, we propose a multidimensional model of suicidal behaviors, that could integrate the continuum of addictive behaviors. This confirms the initial hypothesis and the viability of a transnosographic concept for diagnosis and treatment of mental illnesses.

Key words : repeated self-poisoning, addictive behavior, psychopathology, phenotyping, suicide attempt, dimensional model

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Maurice DEMATTEIS pour m'avoir dirigée dans ce travail de thèse, pour son investissement considérable compte tenu des difficultés rencontrées, pour sa passion qu'il me fait partager au quotidien, la confiance qu'il me témoigne depuis ces six années de travail et de challenges professionnels partagés, pour son honnêteté et ses valeurs professionnelles et personnelles. C'est un très grand honneur que de pouvoir travailler à ses côtés. Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

Je remercie le Professeur Amine BENYAMINA d'avoir accepté la fonction de rapporteur. Son expertise en Addictologie est majeure et c'est un très grand honneur que de voir mon travail évalué par ses soins. Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

Je remercie le Professeur Georges BROUSSE d'avoir accepté la fonction de rapporteur. Son expertise et son intérêt pour les approches transnosographiques et dimensionnelles sont majeures. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je remercie le Professeur Jean-Luc CRACOWSKI d'avoir accepté de faire partie du jury. Son expertise Méthodologique et Pharmacologique est immense et c'est un très grand honneur que de voir mon travail évalué par ses soins. Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse considération et de toute mon amitié.

Je remercie le Professeur Jean-Louis TERRA d'avoir accepté de faire partie du jury. Son expertise en Psychiatrie et Suicidologie est immense et c'est un très grand honneur que de voir mon travail jugé par ses soins. J'ai toujours été particulièrement sensible à sa bienveillance inconditionnelle. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION : LES IMVr SELON DIFFÉRENTS POINTS DE VUE	6
	a. Intoxications médicamenteuses volontaires et conduites suicidaires	6
	b. Surconsommations médicamenteuses et addiction	9
	c. Comportements autodestructeurs répétés : un syndrome non identifié	11
II.	OBJECTIFS	13
III.	CARACTÉRISATION PHÉNOTYPIQUE DES PATIENTS RÉPÉTANT LES IMV	16
	<i>Article 1 : Pennel L, Quesada JL, Begue L, Dematteis M. Is suicide under the influence of alcohol a deliberate self-harm syndrome ? An autopsy study of lethality. Journal of Affective Disorders. 2015;177:80-85.....</i>	17
	<i>Article 2 : Pennel L, Quesada JL, Dematteis, M. Suicide attempts: A simple personality-based tool to screen vulnerability to repeated attempts. Article en cours d'évaluation dans Journal of Affective Disorders</i>	23
	<i>Article 3 (en préparation) : Pennel L, Girard M, Dematteis M. Id concipio, id efficio : quand la pensée prédit le risque d'abus médicamenteux.....</i>	69
	<i>Article 4 (en préparation) : Pennel L, Girardot J, Guglielmo E, Girard M, Dematteis M. : Entre pensée de surconsommation et intoxications médicamenteuses suicidaires : caractérisation d'une conduite de binge drugging.....</i>	95
IV.	MODÉLISATION COMPORTEMENTALE ET APPROCHE DIMENSIONNELLE	125
	a. Modélisation dimensionnelle des conduites addictives et suicidaires	125
	<i>Article 5 (en préparation) : Pennel L, Dematteis M. Contribution of animal models to understanding of the pathophysiological relationship between addiction and repeat suicide attempt.....</i>	126
	b. Validation de l'intérêt translationnel du modèle dimensionnel par une approche pharmacologique	165
	<i>Article 6 (en préparation) : Pennel L, Martin-Gatignol V, Mayne FA, Lama-Lama P, Garadier F, Carraz J, Dematteis M. Utilisation du baclofène dans les compulsions alimentaires résistantes : un exemple d'approche pharmacologique dimensionnelle dans les pathologies mentales.....</i>	166
V.	DISCUSSION GÉNÉRALE	194
VI.	CONCLUSION	201
VII.	RÉFÉRENCES	202

I. INTRODUCTION : LES IMVr SELON DIFFÉRENTS POINTS DE VUE

La question des liens entre suicide et addiction est ancienne, et sans cesse réactualisée. De la conception des addictions en tant que « suicide chronique » (Menninger, 1938), aux concepts de vulnérabilité et comorbidité entre humeur, passage à l'acte et addiction, jusqu'aux principes de co-occurrence et de double diagnostic, différents modèles tentent de caractériser l'ensemble des interactions entre troubles psychiatriques et addictifs (Raynaud, 2013 ; Hortel et Gorwood, 2013). Or les conduites suicidaires ont elles-mêmes fait l'objet de récentes modifications conceptuelles, puisqu'elles présenteraient une vulnérabilité, notamment génétique et neurobiologique, apparaissant indépendante des pathologies psychiatriques (Courtet et al., 2001 ; Leboyer et al., 2005 ; Oquendo et al., 2008). Conduites suicidaires et addictives entretiennent donc des liens à la fois étroits mais détachés des troubles mentaux et se présentent comme des entités cliniques hétérogènes, tant par leurs dynamiques psychopathologiques que dans leurs expressions comportementales variées. Cependant, que la perspective autolytique soit immédiate ou différée, implicite ou explicite, le trouble du comportement addictif ou suicidaire est autodestructeur et plus ou moins répété. Malgré ces convergences, deux points de vue s'opposent : celui du psychiatre qui recherche l'intentionnalité et celui de l'addictologue attaché aux prises de produits et comportements répétés. Les conduites suicidaires et addictives évolueraient chacune de façon parallèle dans des écosystèmes relativement cloisonnés. Dans cette introduction, différentes synthèses des données épidémiologiques concernant les médicaments sont présentées successivement d'un point de vue suicidologique puis addictologique, la dernière partie étant consacrée à la présentation des données de la littérature concernant les équivalents suicidaires répétés.

a. Intoxications médicamenteuses volontaires et conduites suicidaires

Bien que le taux de mortalité par suicide tend à baisser entre 1987 et 2008 (Beck et al., 2011), la France est l'un des pays européens avec le plus fort taux de mortalité par suicide : plus de 10 400 décès chaque année, soit environ 16 personnes sur 100 000 (Aouba et al., 2009). Ce nombre serait même sous-estimé de 11,5% pour les femmes et de 8,7% pour les hommes (Aouba et al., 2009), les autopsies médico-légales et les analyses toxicologiques n'étant pas systématiquement réalisées en France en cas de mort inexplicée (INSERM, 2012). Le facteur prédictif le plus important de décès par suicide reste la tentative de suicide (TS), or elle serait 10 à 40 fois plus fréquente que le suicide (Hawton et van Heeringen, 2009)

et contrairement au suicide, elle observerait une tendance à la hausse entre 2005 et 2010. A partir d'un échantillon d'un réseau de services d'urgence mis en place par l'Institut de Veille Sanitaire, le nombre de passages aux urgences pour TS en France métropolitaine a été estimé à 220 000 en 2007 (Fournet, 2001) et serait à l'origine de 90 000 hospitalisations (Vinet et al., 2014). D'autre part, une estimation réalisée à partir de l'extrapolation des données du Samu du département du Nord entre 2006 et 2008 faisait état de 290 000 TS prises en charge dans les services d'urgence (Mouquet et Belamy, 2006). Selon un réseau de médecins généralistes, 80% des TS vues par ces médecins seraient référées à l'hôpital (Le Pont, 2004). Cependant l'enquête Baromètre santé 2005 a montré que 58% des personnes interrogées ayant fait une TS au cours des 12 derniers mois n'avaient pas été hospitalisées (Michel, 2007).

Parmi cet ensemble de conduites suicidaires, un sous-groupe semble cristalliser les échecs de prise en charge des systèmes de soins : les TS répétées. D'après les données de l'analyse du PMSI-MCO concernant les hospitalisations pour TS entre 2004 et 2007 en France métropolitaine (Chan-Chee, 2011), 15,9% des patients ont effectué plusieurs séjours et le nombre moyen de séjours hospitaliers était de 2,70 (IC95% (2,68-2,72)). Le taux de réhospitalisation pour TS était globalement de 14% à 12 mois et 23,5% à 48 mois. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une revue de la littérature où le taux médian de récurrence de TS après une hospitalisation était de 16% à un an et 21% lorsque le patient était suivi entre un et quatre ans (Owens et al., 2002). Cependant certaines études ont révélé des taux de récurrence pouvant aller jusqu'à 50% la première année (Bille-Brahe et al., 1997 ; Mendez-Bustos et al., 2013). Le taux de suicide était de 1,8% à un an et de 6,7% après un suivi de plus de neuf ans. Fait intéressant, le risque de décès par suicide serait de 74,7% lors d'un 1^{er} épisode, de 18,8% lors d'un second et de 6,5% pour les suivants (Claassen et al., 2007 ; McGirr et al., 2008 ; Gunnell et al., 2008). Même si le risque de décès tend à diminuer lorsque le nombre de tentatives augmente, les patients qui tentent de se suicider sont à haut risque de récurrence. La prévention des conduites suicidaires, tant pour le risque de décès que pour leurs conséquences, est une priorité nationale de santé publique.

Concernant les moyens utilisés, 90% des TS se font par intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) (Saviuc et al., 1999) principalement aux psychotropes (dans 86% des cas). Au sein des psychotropes, les molécules les plus représentées en France sont les anxiolytiques (58% dont 91% de benzodiazépines), les hypnotiques (18%), les antidépresseurs (14%) et les neuroleptiques (10%). Les benzodiazépines (BZD) les plus utilisées dans les IMV sont par ordre décroissant le bromazépan, l'alprazolam, le prazépan, le clorazépanate dipotassique et le diazépan (Theil, 2007). Fait intéressant, ces mêmes BZD sont les plus prescrites et parmi les plus addictogènes (Sarrazin, 2013).

Cependant en France très peu d'études épidémiologiques sont effectuées sur les IMV et les substances utilisées pour celles-ci. En revanche à l'étranger, les IMV sont régulièrement documentées, notamment

en Italie (Mauri et al., 2005), en Espagne (Mateos Rodriguez et al., 2007), et au Royaume Uni (Prescott et al., 2009 ; Camidge et al., 2003 ; Lamprecht et al., 2005). Au Royaume Uni où la prescription des BZD est réservée aux psychiatres, ce sont les analgésiques non opioïdes qui sont les médicaments les plus utilisés dans les IMV (Kapur et al., 2004). Dans les autres pays, ce sont les substances psychotropes et tout particulièrement les BZD et les antidépresseurs qui apparaissent les plus largement utilisés (Mateos Rodriguez et al., 2007 ; Mauri et al., 2005 ; Staikowsky et al., 2005 ; Theil, 2007 ; Hovda et al., 2008).

Les psychotropes utilisés proviennent le plus souvent d'une prescription adressée au patient lui-même mais peut provenir d'une ordonnance destinée à un proche (Coben et al., 2010 ; Lamprecht et al., 2005 ; Mauri et al., 2005 ; Tournier et al., 2009 ; Vlad et al., 2011). Les patients réalisant des IMV sont majoritairement des femmes, âgées de 20 à 30 ans. Les hommes sont âgés entre 30 et 40 ans. Les troubles psychiatriques les plus fréquemment retrouvés chez ces patients réalisant des IMV sont les troubles de l'humeur, la dépendance et l'abus de substances, et les troubles de la personnalité (Mauri et al., 2005 ; Prescott et al., 2009 ; Mateos Rodriguez et al., 2007).

Sur le plan médico-économique, très peu d'études de coût ont été réalisées et permettent de mesurer le réel impact de ce trouble en santé publique. Une première étude française réalisée en 2009 a permis d'évaluer que les coûts directs et indirects du suicide et des TS s'élevaient au total à près de 10 milliards d'euros par an, 88% étant attribués aux suicides et 12% aux TS (Vinet et al., 2014), le coût d'un suicide étant estimé à 300 000 euros et d'une TS à 15 000 euros. Concernant les patients qui répètent les TS, seul le Royaume-Uni a montré une différence significative concernant le coût total (prise en charge médico-socio-judiciaire) que représente ces patients par rapport à la population générale : les patients IMVr coûteraient 1500 £ par an et par personne, comparé à 65 £ pour un sujet en population générale (différence moyenne de 1440 £, $p < 0.001$) (Byford et al., 2009). Une autre étude de coût global (médico-social) toujours au Royaume-Uni a montré que les patients ayant réalisé au moins 5 épisodes d'IMV et/ou de phlébotomie présenteraient un surcoût de prise en charge sur 6 mois estimé à 3524 £ par rapport aux patients ne présentant qu'un seul épisode (Sinclair et al., 2011).

Ces constats amènent donc à reconsidérer les mécanismes sous-tendant les IMV, majoritairement réalisées par BZD et dont la fréquence et la répétition seraient sous-évaluées : sont-elles à considérer comme une simple co-occurrence à une éventuelle addiction aux BZD, sont-elles une conséquence de la prescription au long court de ces molécules ou enfin sont-elles le témoin d'une psychopathologie addictive comportementale et médicamenteuse ?

b. Surconsommations médicamenteuses et addiction

La consommation française de médicaments psychotropes est parmi la plus élevée d'Europe, occupant la 2^{ème} place pour les produits hypnotiques et la 4^{ème} place pour les anxiolytiques (production et vente déclarée en 2010) (INSERM, 2012 ; ANSM, 2014). Il y aurait parmi les 18-75 ans 2.4 millions d'usagers quotidiens, 3.8 millions d'usagers réguliers, 11 millions d'usagers dans l'année et 16 millions d'expérimentateurs (INSERM, 2012 ; OFDT, 2015). Au cours de l'année 2010, environ 18% de la population française déclaraient avoir consommé au moins un médicament psychotrope dans l'année (INSERM, 2012). En 2012, 22 BZD ou apparentées étaient commercialisées et 131 millions de boîtes de médicaments contenant des BZD ou apparentées ont été vendues, dont 53,2% d'anxiolytiques et 40,5% d'hypnotiques. Ceci représentait près de 4% de la consommation totale de médicaments (ANSM, 2013). Les BZD anxiolytiques sont les plus consommées suivies des BZD hypnotiques et des antidépresseurs. Si certaines classes de médicaments psychotropes apparaissent peu détournées ou mésusées par les usagers (antidépresseurs, neuroleptiques, thymorégulateurs), d'autres le sont beaucoup plus fréquemment comme les anxiolytiques et les hypnotiques (INSERM, 2012). Les BZD sont donc les substances les plus prescrites, consommées et mésusées. En effet, un français sur quatre déclare avoir fait usage d'une BZD au cours des douze derniers mois. Cette proportion est deux fois plus élevée que la moyenne des pays européens limitrophes. Un français sur trois en consommera au moins une fois au cours de sa vie. (Alonso et al., 2004 ; Gasquet et al., 2005). Enfin, les durées de prescription des BZD sont en moyenne très supérieures aux recommandations officielles : entre 4 et 5 mois par an pour les molécules hypnotiques et anxiolytiques. A noter qu'une proportion importante de patients les utilise en continu sur plusieurs années et un quart des usagers ont même recours à 2 BZD simultanément (INSERM, 2012 ; ANSM, 2013), sans amélioration des troubles du sommeil ou anxieux pour lesquels elles sont prescrites (Reboul, 2013).

Par ailleurs, les BZD sont avec les opiacés les médicaments les plus souvent identifiés sur les ordonnances falsifiées (Lapeyre-Mestre et al., 1997), la consommation de médicaments opiacés de palier II observant parallèlement une augmentation de 36 à 124% depuis 2007 (ANSM, 2012).

Ces dernières années, la consommation de BZD est devenue une préoccupation nationale. En plus des dispositions réglementaires nationales et internationales encadrant la production, le commerce, la distribution et l'utilisation des stupéfiants et psychotropes précisés dans l'arrêté du 22 février 1990 (Légifrance, 1990 ; 2016), les autorités sanitaires françaises ont mené plusieurs actions : diminution de la durée maximale de prescription des BZD (AFSSAPS, 2007), précision des modalités d'arrêt chez le patient âgé (HAS, 2007), élaboration d'un plan d'action visant à renforcer la surveillance et à réduire leur

mésusage (ANSM, 2012), rédaction de l'expertise collective de l'INSERM sur les médicaments psychotropes (INSERM, 2012), réalisation d'un état des lieux de la consommation des BZD en France (ANSM, 2013) et élaboration du plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives 2013-2017 (MILDECA, 2013). Enfin le rapport d'expertise sur la réduction des risques et des dommages en matière d'addiction médicamenteuse (Dematteis et Pennel, 2016), présenté à l'audition publique des 7 et 8 avril 2016, a permis de réaliser une synthèse sur cette conduite addictive ainsi que sur les stratégies de soins et de prévention adaptées à cette problématique. Malgré tous ces signaux d'alarme, la consommation globale des BZD par patient, estimée à partir du nombre de boîtes vendues, n'aurait que légèrement diminué (ANSM, 2013).

Cependant, l'ensemble des médicaments causerait au moins 18000 morts par an en France, un tiers serait lié à des prescriptions non justifiées, et plus d'un million de journées d'hospitalisation seraient attribuées aux effets indésirables médicamenteux, notamment des psychotropes, entre autres par défaut d'observance (Fondation Concorde, 2014). De multiples dommages chroniques liés aux médicaments ont été identifiés. Alcool, psychotropes et stupéfiants seraient responsables de 20 à 30% des accidents et de l'absentéisme au travail (Palle, 2015), ce dernier étant évalué à plusieurs milliards de dollars aux Etats-Unis et en Australie. Parmi les accidents de la route, 3,3% seraient liés aux médicaments en France, soit 120 morts et 25000 blessés par an (Orriols et al., 2010). Le coût des hospitalisations liées aux chutes associées aux BZD serait de 1,5 à 2,2 milliards d'euros par an en Europe (Panneman et al., 2003), sans compter les troubles anxieux, dépressifs, du sommeil, et troubles cognitifs qui seraient aggravés par des prescriptions inappropriées. Enfin les conduites suicidaires et notamment les tentatives de suicide par IMV sont rarement considérées comme un mésusage médicamenteux. De façon général, les addictions médicamenteuses sont sous-évaluées voire non évaluées, puisqu'à ce jour la prévalence de la dépendance aux médicaments psychotropes est inconnue (INSERM, 2012) et les abus partiellement identifiés.

c. Comportements autodestructeurs répétés : un syndrome non identifié

Qu'appelle-t-on tentative de suicide ? D'après la CIM-10 (OMS, 2000), la TS est définie comme une intoxication ou une lésion traumatique que s'inflige délibérément un individu et dont l'issue n'est pas fatale. Le DSM-5 a établi une distinction formelle entre les comportements suicidaires, où l'intentionnalité doit être clairement identifiée, et les lésions auto-infligées non suicidaires, déterminées par l'absence d'intentionnalité, et dont les caractéristiques sont proches des comportements addictifs (APA, 2013). Cependant, en pratique clinique la distinction est nettement moins aisée : intentionnalité, préméditation ou impulsivité, violence, moyens utilisés et létalité, apparaissent souvent difficiles à préciser d'autant plus que ces éléments peuvent varier d'une TS à l'autre lorsqu'elles sont répétées. Le terme général de conduites suicidaires, formant un continuum depuis les auto-mutilations de faible intentionnalité jusqu'aux gestes fatals et déterminés (Mann, 2003) est d'ailleurs souvent préféré.

Les nombreux termes trouvés dans la littérature pour qualifier les tentatives de suicide et équivalents suicidaires (respectivement plus de 35 et plus de 10...) reflètent les difficultés à définir ce syndrome (Silverman, 2006; Slama, 2008) : self-harm (Beasley, 2000), deliberate self-harm syndrome (Pattison et Kahn, 1983), self-injurious behavior (Alper et Peterson, 2001), repeated self-injury (Crowe et Bunclark, 2000), self-wounding (Huband et Tantam, 2000), parasuicide (Conaghan et Davidson, 2002), self-mutilation (Ross et Heath, 2002), episodic and repetitive self-injury (Favazza, 1998), autodestructive behavior (Kocalevent et al., 2005), etc ... En sachant que ces différents termes présentent chacun des subtilités concernant l'intentionnalité (présente, absente, ou non prise en compte), certaines méthodes (incluse ou exclue), la présence ou l'absence d'idées suicidaires, etc ...

En pratique clinique, différentes études mettent en évidence la difficulté pour les patients à préciser leur intentionnalité. Parmi des patients qui ont tenté de se suicider, 50% ont exprimé en réalité avoir réalisé un « appel à l'aide » sans intention de mourir (Kessler et al., 1999). Dans une autre étude, seulement 10% des TS rapportées par des patients avaient entraîné une hospitalisation et 20% un contact avec un médecin, les 70% restants n'ayant pas été connues du système de soins (Meehan et al., 1992). Cette confusion transparaît dans l'évaluation des TS par les professionnels. Dans une étude qui a comparé les diagnostics posés sur des vignettes cliniques par 14 suicidologues « experts » et 59 psychiatres, dont la moitié avait reçu au préalable la définition d'une TS, les résultats ont été très disparates, les psychiatres accordant plus d'importance à l'intentionnalité suicidaire que les suicidologues (Wagner et al., 2002). Certains auteurs ont donc conclu que le terme de « tentative de suicide » ne voulait plus rien dire du tout (O'Carroll et al., 1996). C'est aussi pour ces raisons que le National Institute for Health and Clinical

Excellence (NICE, 2004 ; 2012) a décidé de considérer principalement le comportement d'auto-destruction ou « self-harm », auxquels sont rattachés les termes de self-poisoning et self-cutting, qu'il considère indépendamment de « l'intentionnalité » ou de l'aspect « délibéré », concepts trop variables, complexes ou stigmatisants, afin de pouvoir décliner des recommandations de prise en charge pragmatiques.

De nombreux patients présentent donc une symptomatologie mal comprise, voire totalement ignorée du système de soins. Pire, lorsqu'ils se retrouvent face aux professionnels de santé, leurs actes répétés sont souvent source d'hostilité de la part des équipes soignantes. Leurs comportements réitérés confrontent les équipes à l'inefficacité des soins proposés, et sont souvent considérés comme des tentatives de manipulation de leur entourage ou des stratégies utilisées pour attirer l'attention (Nock, 2008).

Certaines caractéristiques de ces passages à l'acte rendent leur repérage et leur prévention particulièrement difficiles. Comme nous l'avons vu précédemment, l'intentionnalité suicidaire est fluctuante, voire absente, et la période précédant la crise est essentiellement marquée par un état de tension intérieure, sans précision (Klonsky, 2003 ; Bockian, 2002). Il est donc souvent difficile de relever des indices de prévisibilité du geste suicidaire, et la période post-critique est souvent marquée par un discours « paradoxal » vis à vis des motivations, de la gravité ou des conséquences engendrées, que les équipes interprètent souvent comme une banalisation du geste, dans le meilleur des cas. Pourtant, tout geste auto-agressif avec ou sans intentionnalité suicidaire, d'autant plus s'il est répété, est à considérer comme un acte grave et doit être entendu et évalué comme un témoin de l'intensité de la souffrance endurée. Comme le souligne Matthew K. Nock (2008), de la même façon que lorsque deux nations ne peuvent s'entendre, la guerre vient remplacer la communication, lorsque la limite de ce qui peut être toléré par un individu est dépassée, certains comportements instinctifs d'agression reprennent le dessus et constituent une forme de dernier recours pour imposer des changements pour l'individu tout comme pour son environnement. La reconnaissance d'une dynamique addictive sous-jacente à ces conduites suicidaires permettrait d'appréhender ces passages à l'acte non pas en supprimant leur dimension autolytique, mais en apportant un éclairage nouveau à une conduite à risque, comme le deviennent à un moment ou un autre toutes les conduites addictives.

II. OBJECTIFS

L'objectif de ce travail de thèse était d'identifier dans les comportements d'IMVr des caractéristiques cliniques et des mécanismes psychopathologiques propres aux addictions, et ainsi pouvoir proposer des alternatives thérapeutiques et préventives. Notre travail est donc constitué de deux parties :

1^{ère} PARTIE : CARACTÉRISATION PHÉNOTYPIQUE DES PATIENTS RÉPÉTANT LES IMV

Dans un premier temps, nous avons analysé les indices cliniques d'addiction dans deux populations de patients présentant des conduites suicidaires :

- chez des patients décédés par suicide (cf article 1),
- chez des patients admis aux urgences pour TS (cf article 2 en cours d'évaluation).

Cette première partie a fait l'objet de deux articles, le premier est publié dans la revue Journal of Affective Disorders, et le deuxième est en cours d'évaluation dans le même Journal.

Article 1 : Pennel L, Quesada JL, Begue L, Dematteis M. Is suicide under the influence of alcohol a deliberate self-harm syndrome ? An autopsy study of lethality. Journal of Affective Disorders. 2015;177:80-85

Article 2 : Pennel L, Quesada JL, Dematteis, M. Suicide attempts: A simple personality-based tool to screen vulnerability to repeated attempts. Article en cours d'évaluation dans Journal of Affective Disorders.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié les conduites suicidaires dans deux populations de patients présentant des conduites de surconsommation médicamenteuse :

- chez des patients prenant un traitement chronique et évalués en officine, en fonction des caractéristiques épidémiologiques, psychiatriques, addictologiques et des modalités de consommation des médicaments. Les patients ayant réalisé des surconsommations ont été comparés avec les patients sans pratique de surconsommation, et les patients ayant surconsommé ont ensuite été comparés en fonction des motivations de surconsommation (suicidaire ou non) (cf article 3 en préparation),
- chez des patients prenant un traitement psychotrope et évalués en officine, en fonction des facteurs socio-démographiques, psychiatriques et psychopathologiques, ainsi que des mécanismes addictifs. Les

patients ayant réalisé une IMV ont été comparés à ceux n'ayant pas réalisé d'IMV, puis les patients aux antécédents d'IMV ont été comparés en fonction de la présence ou pas d'une motivation suicidaire (cf article 4 en préparation).

Article 3 (en préparation) : Pennel L, Girard M, Dematteis M. *Id concipio, id efficio : quand la pensée prédit le risque d'abus médicamenteux*

Article 4 (en préparation) : Pennel L, Girardot J, Guglielmo E, Girard M, Dematteis M. : *Entre pensée de surconsommation et intoxications médicamenteuses suicidaires : caractérisation d'une conduite de binge drugging*

2^{ème} PARTIE : MODÉLISATION COMPORTEMENTALE PAR UNE APPROCHE DIMENSIONNELLE

a. Modélisation dimensionnelle des conduites addictives et suicidaires

La seconde partie est consacrée à une revue de la littérature concernant les liens entre comportements auto-agressifs et addictifs chez l'animal, afin de proposer un modèle de compréhension global et dimensionnel de la dynamique addictive et des comportement d'auto-agression, indépendamment de la question de l'intentionnalité suicidaire.

Article 5 (en préparation) : Pennel L, Dematteis M. *Contribution of animal models to understanding of the pathophysiological relationship between addiction and repeat suicide attempts.*

b. Validation de l'intérêt translationnel du modèle dimensionnel par une approche pharmacologique

Après conceptualisation, nous avons testé la pertinence du modèle sur d'autres conduites addictives, non pas par des approches psychothérapeutiques, mais à partir d'un traitement pharmacologique addictolytique. Les évolutions cliniques et psychopathologiques mises en évidence confirment l'intérêt d'un

raisonnement dimensionnel dans la compréhension et le traitement des passages à l'acte addictifs, dans leur dynamique impulsive, compulsive et automatique, quels que soient les produits utilisés.

Article 6 (en préparation) : Pennel L, Martin-Gatignol V, Mayne FA, Lama-Lama P, Garadier F, Carraz J, Dematteis M. Utilisation du baclofène dans les compulsions alimentaires résistantes : un exemple d'approche pharmacologique dimensionnelle dans les pathologies mentales

III. CARACTÉRISATION PHÉNOTYPIQUE DES PATIENTS RÉPÉTANT LES IMV

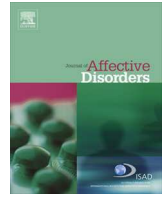
L'identification des indicateurs cliniques et des mécanismes addictifs chez des patients présentant des conduites suicidaires répétées, notamment lorsque les données épidémiologiques montrent qu'elles sont principalement réalisées avec les psychotropes les plus addictogènes et les plus mésusés, apparaît plus intuitif que de les rechercher dans des populations de patients suicidés. Or cette première étude menée chez des sujets décédés par suicide et autopsiés a permis de mettre en évidence l'existence de deux populations distinctes en fonction de l'alcoolémie et de la létalité des moyens suicidaires utilisés. Les résultats ont permis d'évoquer l'existence d'un profil psychopathologique où les comportements addictifs et suicidaires seraient intriqués : pour un certain nombre de patients, un suicide sous alcool serait probablement un « deliberate self-harm syndrom » non identifié et donc non traité.

Article 1 : Pennel L, Quesada JL, Begue L, Dematteis M. Is suicide under the influence of alcohol a deliberate self-harm syndrome ? An autopsy study of lethality. Journal of Affective Disorders. 2015;177:80-85



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Preliminary communication

Is suicide under the influence of alcohol a deliberate self-harm syndrome? An autopsy study of lethality

Lucie Pennel^{a,b,c}, Jean-Louis Quesada^d, Laurent Begue^e, Maurice Dematteis^{a,c,f,*}^a Université Grenoble Alpes, Faculty of Medicine, Grenoble F-38042, France^b INSERM U836, Team 10, Grenoble F-38042, France^c University Hospital, Department of Addiction Medicine, Grenoble F-38043, France^d University Hospital, Clinical Research and Innovation Direction, Grenoble F-38043, France^e Inter-university Laboratory of Psychology, EA4145, University of Grenoble 2, France^f INSERM U1042, Grenoble F-38042, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 August 2014

Received in revised form

30 January 2015

Accepted 6 February 2015

Available online 19 February 2015

Keywords:

Suicide

Alcohol

Lethality

Self-harm

Autopsy

ABSTRACT

Background: Alcohol is a risk factor for suicide and is often involved in violent actions. The aim of the study was to assess the involvement of alcohol in suicides and its relationship with the lethality of suicide methods. **Methods:** In a retrospective study on autopsy reports, we compared suicide and non-suicide victims, suicides with positive and negative blood alcohol concentration (BAC), and studied the lethality of suicide methods using a multivariate analysis.

Results: Suicide victims ($n=88$) were not different to non-suicide victims ($n=270$) for positive BAC and narcotics, but were more often positive for prescription medications (59.1 vs. 35.6%, $p=0.003$) and medications in blood (72.7 vs. 54.8%, $p=0.004$). Whereas non-suicidal victims died mainly of traumas (60%, $p < 0.001$), two populations of suicides emerged with regard to BAC, self-poisoning predominating with positive BAC (38.9%, $p=0.039$) and asphyxiation with negative BAC (41.4%, $p=0.025$). Positive BAC appeared as the unique and strong independent predictive factor, increasing the risk of self-poisoning suicide by 4.36 [1.29–14.76], and decreasing the risk of suicidal asphyxiation by 84% (OR=0.16 [0.03–0.83]). Positive blood narcotics tended to behave in the similar way to alcohol.

Limitations: Recruitment bias (victims declared by the Forensic authorities) and incomplete autopsy reports are the two main limitations.

Conclusions: Characteristics of suicide victims with positive BAC are suggestive of Deliberate Self-Harm Syndrome (low lethality methods, substance misuse). These being at high risk of repeated suicide attempts, previous self-harm involving alcohol may represent a warning sign and access to medication should be limited to prevent recidivism.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Many studies have shown an increased risk of suicide in alcohol abuse and dependence, respectively 10% and 51% (Köives et al., 2006). Suicide attempts are concomitant to alcohol consumption in 36% to 62% of cases (Hayward et al., 1992; Suokas and Lonnqvist, 1995). The lifetime risk of suicide has been estimated at 7% for alcohol dependence, 6% for affective disorder and 4% for schizophrenia (Inskip et al., 1998). Finally, alcohol abuse or dependence could multiply the risk of suicidal crisis by 7.5 compared to abstinent subjects (Rossow and Admundsen, 1995).

The comorbid relationship between alcoholism and depression is well known, either as the “alcoholic melancholy”, or as the “chronic suicide” referring to the self-destructive behaviour of alcoholics mentioned by Menninger (1938). 98% of alcoholics have depressive symptoms at least once in their lifetime (Cadoret and Winokur, 1974; Miller, 1995). The National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey showed that the prevalence of depression in patients with alcohol abuse or dependence was 36.3% in the year and 40% over the entire lifetime (Grant and Harford, 1995). These symptoms can increase the severity and the consequences of alcoholic behaviour. But not all the alcoholics committing suicide are depressive (Murphy et al., 1979). Cornelius et al. (1995) showed that a recent increase in alcohol consumption was frequently found in subjects who had attempted suicide. An increase in alcohol consumption of one litre per capita per week is associated with a 1.9% increase in the male suicide rate (Skog et al., 1995). This overconsumption may facilitate acting out by increasing impulsivity. Aggressiveness is another link between alcohol use and suicide, because

Abbreviations: BAC, blood alcohol concentration

* Correspondence to: Addictologie, Hôpital Michallon, Centre Hospitalier Universitaire, CS 10217–38043 Grenoble Cedex 9, France. Tel.: +33 476766236.

E-mail address: MDematteis@chu-grenoble.fr (M. Dematteis).<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.006>

0165-0327/© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

of a common biological substrate (Sher et al., 2005). Indeed Cloninger described a subtype of alcoholism (type II) characterised by a reduced central serotonin turnover, and a high risk of hetero-aggressive behaviour and suicide (Virkkunen and Linnoila, 1996), probably due to greater impulsivity. The reduction in serotonin turnover would be an individual trait, a predictive factor and an inheritable characteristic (Linnoila, 1996; Staner and Mendlewicz, 1998). In practice, suicide attempts in alcoholics are more impulsive and less related to the level of suicidal intent (Suominen et al., 1997). Moreover, it has been experimentally demonstrated that self-aggression is more severe after alcohol ingestion, which confirms the close relationship between acute alcohol intoxication and self-aggressive behaviour (McCloskey and Berman, 2003). Also, many individual, social, and environmental risk factors are common to alcoholic and suicidal behaviours (Roske et al., 1994). But alcoholics who attempt or commit suicide may undergo more separation, grief, abandonment, job loss and other stressful life events, which seem to trigger acting out (Sher, 2006a, 2006b).

Given the growing evidence that alcohol increases violence and represents a risk factor for suicide, one would logically expect that suicide carried out under the influence of alcohol would be more violent. Therefore, we performed a retrospective study on autopsy reports including suicide with positive and negative blood alcohol concentration, and assessed the lethality of the suicide methods, as well as the role of alcohol and other factors in the lethality of suicide methods.

2. Methods

We performed a retrospective observational study on 502 autopsy reports collected from January 1st 2004 to 31th of December 2008 at the Department of Forensic Medicine at the Grenoble University Hospital. The autopsies were carried out in cases of obvious or suspected non-natural death after the decision of the public prosecutor according to European guidelines (Council of Europe, 2000).

The following data were collected: age at the time of death, presence of prescription medications before death regardless of the type of medication as this information was not systematically mentioned in the autopsy reports, blood measurements at the time of death for both alcohol, medications and narcotics (illicit drugs: heroin, cocaine, ecstasy and amphetamines). Deaths were classified into two categories: non-suicides (homicide, accidental or natural deaths) and suicides. For the latter, the methods were specified: firearms, knives, asphyxiation by drowning or hanging, self-poisoning, trauma, or other. Medications and/or illicit drugs were considered to be the cause of the death if lethal concentrations were found in the blood.

2.1. Statistical analysis

Three analyses were performed: first, we compared the characteristics between the suicide and the non-suicide groups. Then among the victims of the suicide group, we compared the characteristics between victims with positive versus negative blood alcohol concentrations (BAC) at the time of autopsy. Third, we assessed in the entire suicidal group for whether alcohol and other factors had a role of in the lethality of the method chosen.

Results were expressed as the mean and standard deviation, and were analysed using either the *t*-test for numerical variables or the Mann-Whitney U-test for small sample size (less than 30 subjects) with heterogeneous variances. The chi-square test was used for the categorical variables, while the Fisher's exact test was used when the expected values in any of the cells of a contingency table were below 5.

We found that self-poisoning (a low-lethality suicide method) was rather observed in victims with positive BAC, whereas asphyxiation

(a high-lethality method) predominated in victims with negative BAC. Therefore, we assessed the contribution of alcohol and other factors to these two methods using uni- and multivariate logistic regression. For self-poisoning, the model integrated positive BAC and adjustment for confounding variables such as the age, positive prescription medications, and positive narcotics in blood. For asphyxiation, the model integrated the same variables plus positive medications in blood. The results are presented using the odds ratio with a confidence interval of 95%. The significance was set at $p < 0.05$. The statistical analysis was performed using SPSS 20.0 software.

3. Results

3.1. Characteristics of the population studied

Of the 502 autopsies examined, 144 were excluded because blood measurements at the time of death for alcohol, illicit drugs and medications were not indicated in the autopsy reports. Of the remaining 358, 270 deaths were not considered to be suicides and 88 were suicide-related (Table 1).

One fifth of the suicide victims had positive BAC but this was not significantly different from non-suicide victims as around 30% of them were also alcohol-positive. Regarding BAC levels, most of the victims of both groups had low or moderately high BAC. In the suicide group, 55% of victims had BAC that was clearly below levels of alcohol poisoning (0.1–1.5 g/L).

Similarly, the number of victims who were positive for narcotics, with or without lethal concentrations, was not significantly different in the suicide and non-suicide groups. In contrast, suicide victims were more often positive for medications in blood (around 73%

Table 1
Characteristics of suicide and non-suicide victims.

	Suicides <i>n</i> =88	Non-suicides <i>n</i> =270	<i>p</i>
Age (m, SD)^a	48.6 (18.7)	42.1 (20.6)	0.012
Blood alcohol concentration			
- positive/negative, <i>n</i> (%)	18/70 (20.5/79.5)	80/190 (29.6/70.4)	NS
- blood concentration, <i>n</i> (%)			
0.1–0.5 g/L	5 (27.7)	30 (37.5)	
0.6–1 g/L	2 (11.1)	13 (16.3)	
1.1–1.5 g/L	3 (16.7)	6 (7.5)	
1.6–2 g/L	1 (5.6)	11 (13.7)	
2.1–2.5 g/L	4 (22.2)	2 (2.5)	
> 2.5 g/L	3 (16.7)	18 (22.5)	
Medications			
Blood concentration			
- positive/negative, <i>n</i> (%)	64/24 (72.7/27.3)	148/122 (54.8/45.2)	0.004
Positive blood concentration			
- lethal/non lethal, <i>n</i> (%)	14/50 (21.9/78.1)	21/127 (14.2/85.8)	NS
Prescription medications^b			
- yes/no, <i>n</i> (%)	52/36 (59.1/40.9)	96/174 (35.6/64.4)	0.003
Narcotics			
Blood concentration			
- positive/negative, <i>n</i> (%)	8/80 (9.1/90.9)	37/233 (13.7/86.3)	NS
Positive blood concentration			
- lethal/non lethal, <i>n</i> (%)	1/7 (12.5/87.5)	4/33 (10.8/89.2)	NS
Method used, <i>n</i> (%)			
- Firearm	24 (27.3)	28 (10.4)	0.000
- Knife	2 (2.3)	14 (5.2)	NS
- Asphyxiation	31 (35.2)	31 (11.5)	0.000
- Poisoning	17 (19.3)	35 (13.0)	NS
- Traumatic/other	14 (15.9)	162 (60.0)	0.000

Abbreviations: m=mean; SD=Standard Deviation; *n*=number of subjects; *p*=statistical significance; NS=Not Significant.

^a Age was missing for 35 subjects (1 suicide and 34 non-suicides).

^b Data about medication were missing for 35 subjects including one suicide.

versus 55% of the non-suicide group), but prevalence of lethal concentrations was similar in both groups. Around 60% of suicide victims had a prescription drug as opposed to 35.6% of non-suicide victims. Regarding the causes of death, methods used by suicide victims were in descending order of frequency: asphyxiation, firearm, poisoning, traumas and knife. In the non-suicide group, traumatic causes clearly predominated, followed by poisoning, asphyxiation, firearm and knife.

3.2. Comparison of suicides with positive and negative blood alcohol concentration

Analysis of suicide victims by BAC at the time of death showed no differences for age, the presence of narcotics and medications in the blood, and prescription medications (Table 2). However,

Table 2
Comparison of suicides with positive and negative blood alcohol concentration.

	Positive BAC n = 18	Negative BAC n = 70	p
Age (m, SD)^a	51.1 (16.8)	47.9 (19.2)	NS
Medications			
Blood concentration			
- positive/negative, n (%)	16/2 (88.9/11.1)	48/22 (68.6/31.4)	NS
Positive blood concentration			
- lethal/non lethal, n (%)	6/10 (37.5/62.5)	8/40 (16.7/83.3)	0.095
Prescription medications^b			
- yes/no, n (%)	11/7 (61.1/38.9)	41/29 (59.4/40.6)	NS
Narcotics			
Blood concentration			
- positive/negative, n (%)	1/17 (5.6/94.4)	7/63 (10.0/90)	NS
Positive blood concentration			
- lethal/non lethal, n (%)	1/0 (100/0.0)	0/7 (0.0/100.0)	NS
Means used, n (%)			
- Firearm	4 (22.2)	20 (28.6)	NS
- Knife	1 (5.6)	1 (1.4)	NS
- Asphyxiation	2 (11.1)	29 (41.4)	0.025
- Self-poisoning	7 (38.9)	10 (14.3)	0.039
- Traumatic/other	4 (22.2)	10 (14.3)	NS

Abbreviations: BAC=Blood Alcohol Concentration; m=mean; SD=Standard Deviation; n=number of subjects; p=statistical significance; NS=Not Significant.

^a Age was missing for one alcohol-negative suicide.

^b Data about medication were missing for one alcohol-negative suicide.

Table 3
Comparison between low- and high-lethality suicide methods.

	Self-poisoning n=17	Asphyxiation n=31	p	All high-lethality methods n=71	p
Age (m, SD)	45.24 (15)	47.16 (15.1)	NS	49.36 (19.5)	NS
Blood alcohol concentration, n (%)					
- positive/negative	7/10 (41.2/58.8)	2/29 (6.5/93.5)	0.006	11/60 (15.5/84.5)	0.039
- blood concentration					
0.1–1.5 g/L	5 (71.4)	1 (50)	0.017	5 (45.5)	0.021
> 1.5 g/L	2 (28.6)	1 (50)	NS	6 (54.5)	NS
Prescription medications^a, n (%)					
- yes/no	10/7 (58.8/41.2)	18/13 (58.1/41.9)	NS	42/28 (60/40)	NS
Narcotics, n (%)					
Blood concentration					
- positive/negative	3/14 (17.6/82.4)	1/30 (3.2/96.8)	NS	5/66 (7/93)	NS
Positive blood concentration					
- lethal/non lethal	1/2 (33.3/66.7)	0/1 (0/100)	NS	0/5 (0/100)	NS

Low-lethality (self-poisoning) and high-lethality suicide methods were compared for prescription medications and blood analysis of alcohol and narcotics. High-lethality methods included asphyxiation, traumas, firearm and knife.

Abbreviations: m=mean; SD=Standard Deviation; n=number of subjects; p=statistical significance; NS=Not Significant.

^a Data about medications were missing for one alcohol-negative suicide.

there was a trend (p=0.095) for more frequent lethal concentrations of medications in alcohol-positive suicide victims. With regard to the means of suicide, self-poisoning emerged as the most frequent method in alcohol-positive suicides, whereas asphyxiation was the predominant method in alcohol-negative suicides.

3.3. Role of alcohol and other factors in the lethality of suicide methods

Self-poisoning and asphyxiation are, respectively, low- and high-lethality methods. Apart from self-poisoning, all the other causes of death identified in the study were high-lethality methods, including asphyxiation, firearm, trauma and knife. When comparing the presence of prescription medicines, blood alcohol or narcotics in suicide by self-poisoning, asphyxiation, and all other methods, no differences emerged except for BAC. Indeed, self-poisoned subjects were more frequently positive for alcohol (Table 3). However most of these victims were in the lowest range of BAC (0.1–1.5 g/L).

According to the uni- and multivariate analysis of the logistic regression, positive BAC was the only independent factor that

Table 4
Predictive risk factors for suicide by self-poisoning and by asphyxiation.

Risk factors for suicide by self-poisoning	Odds ratio [95% CI]	p
Univariate analysis		
Positive BAC	3.82 [1.20–12.18]	0.024
Adjusted multivariate analysis		
Positive BAC	4.36 [1.29–14.76]	0.018
Positive blood narcotic concentration	4.12 [0.71–23.92]	0.115
Age	0.98 [0.95–1.02]	NS
Prescription medications	1.41 [0.40–4.93]	NS
Risk factors for suicide by asphyxiation	Odds ratio [95% CI]	p
Univariate analysis		
Positive BAC	0.18 [0.04–0.83]	0.028
Adjusted multivariate analysis		
Positive BAC	0.16 [0.03–0.75]	0.021
Positive blood narcotic concentration	0.20 [0.02–1.89]	0.161
Age	0.99 [0.97–1.02]	NS
Positive blood medication concentration	1.27 [0.37–4.28]	NS
Prescription medications	0.82 [0.26–2.59]	NS

Abbreviations: BAC=Blood Alcohol Concentration; CI=Confidence Interval; p=statistical significance; NS=Not Significant.

significantly increased the risk of self-poisoning suicide (OR=4.36 [1.29–14.76]), even after adjusting for age, narcotics and prescription medications (Table 4). In contrast, the analysis showed an opposite role for alcohol in suicides by asphyxiation, as blood alcohol positivity decreased the risk of suicidal asphyxiation by 84% (odds ratio=0.16 [0.03–0.75]). Although not significant, positive blood narcotics behaved in the similar way to alcohol for suicides by self-poisoning and asphyxiation.

4. Discussion

The aim of the study was to assess the involvement of alcohol and its relationship with the lethality of the chosen suicide methods in an autopsy series of victims. We found that suicide victims were not different from non-suicide victims for positive BAC and narcotics, but were more often positive for prescription medications and medications in blood. Whereas non-suicide victims died mainly of traumatic and other causes, two distinct populations of suicide victims emerged with respect to BAC. The most frequent suicidal methods were self-poisoning when BAC was positive, and asphyxiation when BAC was negative. Indeed, positive BAC appeared as a strong independent predictive factor, even after adjusting for confounding variables, either increasing the risk of self-poisoning suicide by 4.36, or decreasing the risk of suicidal asphyxiation by 84%. Although not significant, positive blood narcotics behaved in the similar way to alcohol for both methods.

The lethal methods observed in our population of suicides are in agreement with the literature: Mouquet et al found 38% of suicide by hanging, 23% by firearms, 13% by voluntary ingestion of medications, and 16% by other methods (Mouquet et al., 2006). Whereas suicidal and non-suicidal victims were not different for positive BAC, suicide victims were more frequently positive for medication in blood. As expected, suicide victims were also more often undergoing medical care with prescription medications.

The current study showed that BAC-positive suicides succumbed more by low-lethality methods such as self-poisoning, whereas suicide victims with a negative BAC used more radical means such as hanging, drowning or firearms. Therefore alcohol-positive suicide victims mainly used methods which are usual in suicide attempts, i.e. non-violent methods with low lethality. In the literature, alcohol consumption is indeed more frequently associated with suicide attempts than with completed suicides (Diekstra, 1993; Rossow et al., 1999) with a relative risk of 27.1 and 4.7 respectively (Rossow et al., 1999). In line with these points, we found that among alcohol-positive suicide victims 71.4% of self-poisoned subjects had BAC between 0.1 and 1.5 g/L, whereas 54.5% of victims that used more lethal methods had BAC above 1.5 g/L. The association of a low-lethality method and low BAC is unlikely to be by chance, but rather suggests that people who drink alcohol during a suicidal crisis have in fact a low intentionality, or even no intention of dying, but only the need to take a break or sleep. In contrast, 84.5% of alcohol-negative suicide victims used high-lethality methods such as asphyxiation, weapons and trauma. These results are in agreement with the study of Suominen et al. (1997): the authors found that both the intentionality and the lethality of suicide attempts were not correlated when there was consumption of alcohol. In contrast, for “abstinent” subjects, the lethality of the act correlated with the level of hopelessness. However, the preferential association between positive BAC and self-poisoning has not been found in a recent study conducted in the USA; this may be due to cultural differences regarding access to alcohol and methods of suicide such as firearms (Conner et al., 2014).

In our study, alcohol consumption was related to only 20% of deaths by suicide. According to the literature, positive BAC can be two times less frequent in suicides compared to attempted suicides

examined in the emergency room (36% versus 62%) (Suokas and Lonnqvist, 1995; Staikowsky et al., 1995; Conner et al., 2014). In another study, Rossow et al. (1999) found that alcohol abuse was present in only 10% of completed suicides, but in one third of attempted suicides, and even more in repeated suicide attempts (Beghi et al., 2013).

In this study, positive BAC, and probably narcotics, were identified as risk factors for self-poisoning. This association would reflect a specific psychopathology rather than a real willingness to die (Nielsen et al., 1996). However, although these people do not intend to die, consuming alcohol may have various behavioural effects depending on subject vulnerability, particularly in individuals with high impulsivity (Conner et al., 2001). Thus alcohol may not have a direct effect on aggressiveness, but under the influence of alcohol, provocation, frustration or environmental factors may trigger aggressivity (Sher, 2006a, 2006b). The relatively low proportion of positive BAC in suicides and the frequent consumption of alcohol in suicide attempts should not lead to a wrong conclusion, i.e. that there is a lower risk of death under the influence of alcohol. On the contrary, acute alcohol consumption in suicide attempts should be considered as a sign of seriousness (Schneider, 2009). Indeed as stated above, we found alcohol to be a strong independent predictive factor for self-poisoning, but interestingly most of the self-poisoned victims had BAC below 1.5 g/L. Although it could appear paradoxical at first sight, the relationship is in fact logical. Even though alcohol intake is often associated with behavioural disorders with little or no intention of dying, it can lead to behavioural and emotional alterations such as disinhibition and dysphoria, and the need for a stronger sedative effect by mixing alcohol, medications and illicit drugs. This loss of control under the influence of alcohol and other substances can unpredictably transform a simple self-harm without suicidal intent into suicide.

In agreement with this hypothesis, alcohol-positive victims tended to have more often lethal blood concentration of medications even though suicide victims with positive and negative BAC had similar access to prescribed medication. We also found that the presence of narcotics in the blood tended to increase the risk of self-poisoning and decrease the likelihood of suicidal asphyxiation, therefore behaving in the similar way to alcohol. However this was not significant, probably because the group of suicide victims that tested positive for narcotics was too small. Collectively, these results bring arguments for two distinct populations in terms of psychopathology and lethality. It suggests that in one of these populations a cross appetency for several substances which, under stress, may result in a compulsive abuse. Some authors have stated that multiple-drug abuse (alcohol, licit and illicit drugs) may be more frequently associated with nonviolent suicides (in other words with low-lethality methods of suicide) (Isacson et al., 1994) and self-aggressive behaviours such as mutilations. In contrast, violent suicides are more often associated with criminality and antisocial behaviours (Roy et al., 1990; Diekstra, 1993). As a result, we expected to find more narcotics positive blood in the positive BAC group, but less than 6% of suicides were positive for narcotics. According to a study by Chignon et al. (Chignon et al., 1998), the proportion of alcoholics who presented with a dependency for psychoactive substances was significantly higher among attempted suicides, as opposed to non-attempters (61% vs. 34%). In our study, the low number of alcohol-positive suicides who died of overdoses can be explained by a recruitment bias. This type of death rarely results in autopsy requests by the authorities and therefore is probably underrepresented in our study.

Different studies have concluded that a history of suicidal behaviour in alcohol dependent patients reflects a more serious and complex psychopathology than in alcoholism without a history of suicide (Chignon et al., 1998; Richa et al., 2008). This suggests a particular psychopathological profile, which associates substance

intake (alcohol, narcotics and medications), impulsivity, and self-aggression with low intent and lethality, that resembles the profile described as the Deliberate Self-Harm Syndrome (Pattison and Kahan, 1983; Mangnall and Yurkovich, 2008). Therefore it would be interesting to better characterise the clinical phenotype of this subgroup of patients who are at risk of self-harm, for preventive interventions and better adapted therapeutic management.

Our results also showed that 61% of suicidal patients were taking a prescription medication. These results are in accordance with the literature (Modestin, 1985): only a minority of depressed patients who committed suicide was adequately treated (21%), whereas 64% of the patients fulfilled the criteria for major depression. More recently, psychological autopsies conducted on suicide victims reported that 68% of these subjects presented with a mental disorder but none of them was in psychiatric care (Owens et al., 2003). Many alcoholic patients at risk for suicide are therefore not treated because the psychodynamic of self-harm is still poorly understood, and specific screening tools are lacking (Reid, 2009).

Finally, several limitations of the study merit consideration. First, several studies found a higher rate of BAC in suicides, around 35% (Hayward et al., 1992; Kölves et al., 2006). The population that we studied included subjects who were autopsied at the request of the public prosecutor. We can suppose that our population included cases of extreme violence or situations in which the involvement of a third party could be suspected. Second, the data were limited to autopsy reports only. Indeed family and entourage were not involved as they are in psychological autopsies. Third, useful information was missing in the autopsy reports: the clinical phenotype of suicides was limited because data such as the number of previous self-harm and attempted suicides was not available. Moreover, as the type of prescribed medications was rarely mentioned, we could not assess the respective roles of psychotropic drugs compared to other medications, especially in suicides related to self-poisoning. Lastly, traumatic causes were not detailed enough for in-depth analysis of the suicidal behaviour, such as the involvement of car accidents.

In conclusion, depending on the presence or not of alcohol and other substances in the blood as well as the lethality of the suicidal method used, our results suggest two distinct populations in terms of psychopathology and suicidal behaviours. Positive blood alcohol at the time of death emerged as a strong independent predictive factor for self-poisoning, whereas negativity for alcohol was associated with high-lethality suicide methods such as asphyxiation. Suicides under the influence of alcohol represent a subtype of patients who present features of the Deliberate Self-Harm syndrome. Whereas the low lethality and suicidal intent of the previous suicide attempts could be falsely reassuring, attention should be paid on the repetitive character of the behaviour such as acute alcohol and/or drug intoxications and other self-harming behaviours. To better characterise the psychodynamics of these patients, it would be useful to understand their motivation for alcohol abuse. Since the compulsive behaviour may concern other substances, the availability of medications should be restricted and their use should be better monitored by health professionals (i.e. Medical Doctors, pharmacists).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest in relation with this work.

Role of funding source

Nothing declared.

Acknowledgements

The authors wish to thank the Forensic Medicine Department of the Grenoble University Hospital for their help in offering us the access to autopsy reports in order to collect the data.

References

- Beghi, M., Rosenbaum, J.F., Cerri, C., Cornaggia, C.M., 2013. Risk factors for fatal and nonfatal repetition of suicide attempts: a literature review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 1725–1736.
- Cadoret, R., Winokur, G., 1974. Depression in alcoholism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 233, 34–39.
- Chignon, J.M., Cortes, M.J., Martin, P., Chabannes, J.P., 1998. Attempted suicide and alcohol dependence: results of an epidemiologic survey. *Encephale* 24, 347–354.
- Conner, K.R., Duberstein, P.R., Conwell, Y., Seidlitz, L., Caine, E.D., 2001. Psychological vulnerability to completed suicide: a review of empirical studies. *Suicide. Life-Threat.* 31, 367–385.
- Conner, K.R., Huguet, N., Caetano, R., Giesbrecht, N., McFarland, B.H., Nolte, K.B., Kaplan, M.S., 2014. Acute use of alcohol and methods of suicide in a US national sample. *Am. J. Public Health.* 104, 171–178.
- Cornelius, J.R., Salloum, I.M., Mezzich, J., Cornelius, M.D., Fabrega Jr., H., Ehler, J.G., Ulrich, R.F., Thase, M.E., Mann, J.J., 1995. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism. *Am. J. Psychiat.* 152, 358–364.
- Council of Europe, 2000. The harmonisation of medico-legal autopsy rules (Recommendation No. R (99) 3 and explanatory memorandum). isbn:92-871-4121-5.
- Dijkstra, R.F.W., 1993. The epidemiology of suicide and parasuicide. *Acta. Psychiat. Scand.* 87, 9–20.
- Grant, B.F., Harford, T.C., 1995. Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression: results of a national survey. *Drug. Alcohol. Depen.* 39, 197–206.
- Hayward, K., Zubrick, S.R., Silburn, S., 1992. Blood alcohol levels in suicide cases. *J. Epidemiol. Commun. H* 46, 256–260.
- Inskip, H.M., Harris, E.C., Barraclough, B., 1998. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Brit. J. Psychiat.* 172, 35–37.
- Isacson, G., Bergman, U., Rich, C.L., 1994. Antidepressants, depression, and suicide: an analysis of the San Diego Study. *J. Affect. Disorders.* 32, 277–286.
- Kölves, K., Värnik, A., Tooding, L.M., Wasserman, D., 2006. The role of alcohol in suicide: a case-control psychological autopsy study. *Psychol. Med.* 36, 923–930.
- Linnola, M., 1996. Psychobiology of suicide. *Encephale* 22, 10–14.
- Mangnall, J., Yurkovich, E., 2008. A literature review of deliberate self-harm. *Perspect. Psychiatr. C* 44, 175–184.
- McCloskey, M., Bertram, M.E., 2003. Alcohol intoxication and self-aggressive behavior. *J. Abnorm. Psychol.* 112, 306–311.
- Menninger, K.A., 1938. *Man against Himself*. Harcourt-Brace, New-York.
- Miller, N.S., 1995. *Addiction Psychiatry, Current Diagnosis and Treatment*. John Wiley, New-York.
- Modestin, J., 1985. Antidepressive therapy in depressed clinical suicides. *Acta. Psychiat. Scand.* 71, 111–116.
- Mouquet, M.C., Bellamy, V., Carasco, V., 2006. Suicides et tentatives de suicide en France. Etudes et Résultats Direction de la Recherche des Etudes de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) 488, 1–8, ISSN 1146-9129 - CPPAP 0506 B 05791.
- Murphy, G.E., Armstrong, J.W., Hermele, S.L., Fisher, J.R., 1979. Suicide and alcoholism. Interpersonal loss confirmed as a predictor. *Arch. Gen. Psychiat.* 36, 68–69.
- Nielsen, A.S., Bille-Brahe, U., Hjelmeland, H., Jensen, B., Ostamo, A., Salander-Renberg, E., Wasserman, D., 1996. Alcohol problems among suicide attempters in the Nordic countries. *Crisis* 17, 157–166.
- Owens, C., Booth, N., Briscoe, M., Lawrence, C., Lloyd, K., 2003. Suicide outside the care of mental health services: a case-controlled psychological autopsy study. *Crisis* 24, 113–121.
- Pattison, E.M., Kahan, J., 1983. The deliberate self-harm syndrome. *Am. J. Psychiat.* 140, 867–872.
- Reid, W.H., 2009. Prognosis after suicide attempt: standard of care and the consequence of not meeting it. *J. Psychiatr. Pract.* 15, 141–144.
- Richa, S., Kazour, F., Baddoura, C., 2008. Comorbidity of anxiety with alcohol dependence. *Ann. Med-Psychol.* 166, 427–430.
- Roske, I., Baeger, I., Frenzel, R., Oehme, P., 1994. Does a relationship exist between the quality of stress and the motivation to ingest alcohol? *Alcohol* 11, 113–124.
- Rossov, I., Admundsen, A., 1995. Alcohol abuse and suicide: a 40-year prospective study of Norwegian conscripts. *Addiction* 90, 685–691.
- Rossov, I., Romelsjo, A., Leifman, H., 1999. Alcohol abuse and suicidal behaviour in young and middle age men, differentiating between attempted and completed suicide. *Addiction* 94, 1199–1207.
- Roy, A., Lamparski, D., DeJong, J., Moore, J., Linnola, M., 1990. Characteristics of alcoholics who attempt suicide. *Am. J. Psychiat.* 147, 761–765.
- Schneider, B., 2009. Substance use disorders and risk for completed suicide. *Arch. Suicide. Res.* 13, 303–316.
- Sher, L., Oquendo, M.A., Galfalvy, H.C., Grunebaum, M.F., Burke, A.K., Zalsman, G., Mann, J.J., 2005. The relationship of aggression to suicidal behavior in depressed patients with a history of alcoholism. *Addict. Behav.* 30, 1144–1153.
- Sher, L., 2006a. Alcohol and suicide: neurobiological and clinical aspects. *Sci. World J.* 21, 700–706.
- Sher, L., 2006b. Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview. *Acta. Psychiat. Scand.* 113, 13–22.
- Skog, O.J., Teixeira, Z., Barrias, J., Moreira, R., 1995. Alcohol and suicide, the Portuguese experience. *Addiction* 90, 1053–1061.

- Staikowsky, F., Uzan, D., Grillon, N., Pevrieri, F., Hafi, A., Michard, F., 1995. Intoxications médicamenteuses volontaires reçues dans un service d'accueil des urgences. *Presse. Med.* 24, 1296–1300.
- Staner, L., Mendlewicz, J., 1998. Heredity and serotonin in impulsive aggressive behaviours. *Encephale* 24, 355–364.
- Suokas, J., Lonnqvist, J., 1995. Suicide attempts in which alcohol is involved: a special group in general hospital emergency rooms. *Acta. Psychiat. Scand.* 91, 36–40.
- Suominen, K., Isometsa, E., Henriksson, M., Ostamo, A., Lonnqvist, J., 1997. Hopelessness, impulsiveness and intent among suicide attempters with major depression, alcohol dependence, or both. *Acta. Psychiat. Scand.* 96, 142–149.
- Virkkunen, M., Linnoila, M., 1996. Serotonin and glucose metabolism in impulsively violent alcoholic offenders. In: Stoff, D.M., Cairns, R.B. (Eds.), *Aggression and violence: genetic, neurobiological, and biosocial perspectives*. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey, pp. 87–100.

A partir de cette première étude qui a permis d'évoquer l'existence d'un profil de conduites suicidaires associé à des indices de comportement addictif, nous avons fait l'hypothèse de l'existence d'un profil de vulnérabilité psychopathologique particulier, que les classifications diagnostiques psychiatriques actuelles ne semblent pas pouvoir identifier. Nous avons donc recherché parmi des patients suicidants des caractéristiques cliniques qui nous permettrait de les dépister. Faisant l'hypothèse d'un profil addictif, nous avons décidé de comparer les patients primo-suicidants et les récidivants, certaines études ayant déjà évoqué des caractéristiques psychopathologiques communes associées à des comorbidités addictives à partir de la troisième tentative. L'objectif étant de comprendre leurs modalités de fonctionnement psychopathologique et relationnel, indépendamment des troubles psychiatriques, nous avons choisi de les comparer en fonction des dimensions fondamentales de la personnalité et des styles d'attachement. Ces facteurs psychopathologiques ont été identifiés et intégrés à la construction d'un outil de dépistage des TS répétées. En effet, ce travail a montré que les patients ayant réalisé au moins deux TS se distinguaient des primo-suicidants par une dimension de névrosisme et un style d'attachement anxieux plus marqués. Associées aux deux meilleurs facteurs prédictifs de TS répétées (antécédents de lésions auto-infligées non suicidaires et de traitement par psychotrope), cet outil permettrait de dépister les patients à risque avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 62%. Cet outil simple et rapide permettrait d'identifier les patients à risque de conduites suicidaires répétées et de les orienter vers des soins adaptés.

Article 2 : Pennel L, Quesada JL, Dematteis, M. Suicide attempts : A simple personality-based tool to screen vulnerability to repeated attempts. En cours d'évaluation dans la revue Journal of Affective Disorders.

Manuscript Details

Manuscript number	JAD_2016_1442
Title	Suicide attempts: A simple personality-based tool to screen vulnerability to repeated attempts
Article type	Research Paper

Abstract

Background: The recurrence risk of suicide attempt (SA) can reach 50% in the first year, each attempt increasing suicide-risk by 32%. No questionnaire is sufficiently efficient to identify potential multi-attempters who are too often regarded as borderline personality. We aimed at defining personality and attachment features, and using them as a brief measure that could easily and reliably detect patients at risk of repeat SA (RSA), especially in emergency departments. **Methods:** Sixty first-time and repeat suicide attempters consecutively admitted in emergency rooms were compared with standardized questionnaires exploring fundamental dimensions of personality and patterns of attachment in addition to personality and mental disorders because the latter are not sensitive enough to detect RSA vulnerability. Confounding and significantly different factors were evaluated using univariate and multivariate logistic regressions. **Results:** Multi-attempters differed from first-attempters by higher neuroticism and anxious attachment. Combined in a 11-item measure, these two parameters identified a 3.99-fold higher risk of RSA (1.02-15.5;p=0.046). Then combined in a 3-factor model, including the other two best predictors (non-suicidal self-injury (NSSI) history, current psychotropic drugs), and using a threshold providing a 83.9% sensitivity and 62.1% specificity that corresponded to at least 2 positive factors out of 3, the model had the highest screening performances compared to each factor alone (area under the curve: 83.8%). **Limitations:** Cross-sectional study design, sample size and lack of fearful-avoidant attachment evaluation are the main limitations. **Conclusions:** The 3-factor model may represent a simple tool to rapidly screen potential multi-attempters and refer them to more adapted care.

Keywords	Repeat suicide attempts; Neuroticism; Anxious attachment; Screening tool; Vulnerability profile.
Corresponding Author	Maurice DEMATTEIS
Corresponding Author's Institution	Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes
Order of Authors	Lucie Pennel, Jean-Louis QUESADA, Maurice DEMATTEIS
Suggested reviewers	Leo Sher, hilario blasco, Imke BAETENS, Massimiliano Beghi

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

COVER-LETTER.pdf [Cover Letter]
ABSTRACT.doc [Abstract]
MANUSCRIPT.doc [Manuscript]
TABLES.doc [Table]
FIGURES.doc [Figure]
AUTHOR DISCLOSURE.docx [Author Disclosure]
CONFLICT OF INTEREST.docx [Conflict of Interest]
HIGHLIGHTS.docx [Highlights]
SUPPLEMENTARY-MATERIAL.docx [e-component]

Suicide attempts: A simple personality-based tool to screen vulnerability to repeated attempts

Running title: Screening tool of repeat suicide attempters

Lucie PENNEL (MD)^{1,2,3}, Jean-Louis QUESADA (MSc)⁴,
Maurice DEMATTEIS (MD, PhD)^{1,3}

¹Univ. Grenoble Alpes, F-38042 Grenoble, France

²INSERM, U1042, HP2 Laboratory, F-38042 Grenoble, France

³CHU Grenoble Alpes, Department of Addiction Medicine, F-38043 Grenoble, France

⁴CHU Grenoble Alpes, Clinical Investigation Center 1406, F-38043 Grenoble, France

Corresponding author

Maurice DEMATTEIS

Addictologie, Hôpital Michallon

Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CS 10217 - 38043 Grenoble Cedex 9, France

Tel: (33) 621758032

Fax: (33) 476768999

MDematteis@chu-grenoble.fr

Abstract

Background: The recurrence risk of suicide attempt (SA) can reach 50% in the first year, each attempt increasing suicide-risk by 32%. No questionnaire is sufficiently efficient to identify potential multi-attempters who are too often regarded as borderline personality. We aimed at defining personality and attachment features, and using them as a brief measure that could easily and reliably detect patients at risk of repeat SA (RSA), especially in emergency departments.

Methods: Sixty first-time and repeat suicide attempters consecutively admitted in emergency rooms were compared with standardized questionnaires exploring fundamental dimensions of personality and patterns of attachment in addition to personality and mental disorders because the latter are not sensitive enough to detect RSA vulnerability. Confounding and significantly different factors were evaluated using univariate and multivariate logistic regressions.

Results: Multi-attempters differed from first-attempters by higher neuroticism and anxious attachment. Combined in a 11-item measure, these two parameters identified a 3.99-fold higher risk of RSA (1.02-15.5;p=0.046). Then combined in a 3-factor model, including the other two best predictors (non-suicidal self-injury (NSSI) history, current psychotropic drugs), and using a threshold providing a 83.9% sensitivity and 62.1% specificity that corresponded to at least 2 positive factors out of 3, the model had the highest screening performances compared to each factor alone (area under the curve: 83.8%).

Limitations: Cross-sectional study design, sample size and lack of fearful-avoidant attachment evaluation are the main limitations.

Conclusions: The 3-factor model may represent a simple tool to rapidly screen potential multi-attempters and refer them to more adapted care.

Keywords: Repeat suicide attempts; Neuroticism; Anxious attachment; Screening tool; Vulnerability profile.

Abbreviations

SA = suicide attempts

BPD = borderline personality disorder

RSA = repeat suicide attempts

ED = emergency departments

FSA = first suicide attempts

NSSI = non-suicidal self-injury

SIS = Suicidal Intent Scale

RRRS = Risk-Rescue Rating Scale

HAM-A / D = Hamilton Rating Scales of anxiety / depression

EPQR-AE / N / P / L = Eysenck Personality Questionnaire Revised-Abbreviated version for Extraversion / Neuroticism / Psychoticism / Lie

RSQ-A = Relationship Scales Questionnaire – anxious pattern

BIS = Barratt Impulsiveness Scale

BPAQ = Buss-Perry's Aggression Questionnaire

SD = standard deviation

OR = odds ratio

CI = confidence interval

ROC = Receiver Operating Characteristic

LR = likelihood ratio

RDoC = Research Domain Criteria project

Introduction

Around 2200 suicides per day occur (World Health Organization, 2014), with 10 to 40 suicide attempts (SA) for each life lost (Hawton and Heeringen, 2009). After a SA, the risk for completed suicide in the next five years reaches 10% (Mendez-Bustos et al., 2013) and is proportional to the number of SA (Monnin et al., 2012). Each attempt increases the probability by 32% (Leon et al., 1990), whatever the method used and the intentionality of the previous SA (Andover and Gibb, 2010). The repetition rate within the first year after an attempt is between 16 and 50% (Bille-Brahe, 1997; Mendez-Bustos et al., 2013). Multiple attempters are at high risk of further suicidal behaviors (Borges et al., 2010; Forman et al., 2004) and are 66 times more at risk to die by suicide than people without SA history (Ostamo and Lönnqvist, 2001). However, there are currently no easy-to-use risk assessment instruments with high predictive value to detect potential multiple attempters. Some predictors have been identified (demographic, psychiatric, medical, life events) and questionnaires have been proposed but their relevance and usability, especially in an emergency department (ED), are limited as they include too many items for a rapid clinical assessment. Besides these classical factors, there is growing evidence for a vulnerability to suicidal behaviors independently of Axis I Mental disorders (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000; Courtet et al., 2001; Misson et al., 2010). As shown in the diathesis-stress model, this vulnerability may result from psychopathological and neurobiological factors including genetics (Mann et al., 1999; Mann, 2003). Although borderline personality disorder (BPD) is a major risk factor for SA (Greenfield et al., 2015; Paris, 2002), other personality disorders are also associated with repeat SA (RSA). In fact SA-patients constitute an heterogeneous population with different psychopathological characteristics and two main groups: non or low-repeater patients whose first SA (FSA) is fatal or at high risk for subsequent completed suicide, showing a high intentionality (Bjornaas

et al., 2009) and lethality (Runeson et al., 2010), versus patients who repeat non-violent SA (Asberg et al., 1976) and self-harms (Beghi et al., 2013; Monnin et al., 2012; National Institute for Health and Care Excellence, 2012) as a communication or adaptation strategy (Mendez-Bustos et al., 2013). RSA-patients may have a more severe and complex psychopathology (Forman et al., 2004; Laget et al., 2006), as patients with at least 3 SA share common personality traits, stereotypical methods (self-poisoning, self-injury) and history of addiction (Laget et al., 2003; Pennel et al., 2015). In clinical practice, identification of factors of RSA vulnerability such as stable personality traits and attachment patterns could help referring patients to more adapted care (Larkin et al., 2014; Suominen et al., 2004) after a FSA and reducing repetition (Quinlivan, 2014). Therefore, the aim of the study was i) to find personality features including the fundamental dimensions of personality and attachment styles that could differentiate RSA from FSA-patients, and ii) use these factors to propose a potential fast and simple tool usable in ED that could help the detection of at-risk patients of RSA.

Methods

Study design and recruitment

We carried out a cross-sectional study on a population of suicide attempters consecutively admitted in ED of three French hospitals between May and August 2010. Included patients were 18-75 year-olds and have given an informed consent. Suicidal behaviors before 18- and after 75-year-old were not included because of psychopathological and sociodemographic specificities (Chau et al., 2014; Conwell, 2014). No Institutional Review Board was required to conduct a cross-sectional study using routine administration of standardized questionnaires. The evaluations were carried out at least 48 hours after the SA (period of somatic care) and up to 10 days following the SA, in order to develop a post-crisis assessment tool usable in ED. Indeed, practices in ED influence treatment decisions as only 25% of SA are transferred to a Psychiatry unit (Suominen and Lönnqvist, 2006) and slightly more than half are referred to a psychiatric consultation after emergency (Suominen et al., 2004).

Data collection and measures

A single investigating psychiatrist collected socio-demographic and psychiatric information (previous SA, family history of suicide, previous non-suicidal self-injury (NSSI: cutting, burning), alcohol intake during the SA, current treatment (psychotherapy and/or psychotropic drug prescriptions)). Psychiatric history and current diagnosis including substance abuse and dependence (tobacco, alcohol, prescribed and illicit drugs) were assessed through a semi-structured interview according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000). SA was defined as previously proposed (Silverman et al., 2007) and used by the National Institute of Mental Health: “self-inflicted potentially injurious behavior with a nonfatal outcome for which there is evidence (either explicit or implicit) of trying to die”. Patients were considered as RSA from the second

attempt. SA was characterized according to Asberg's criteria as a non-violent (self-poisoning, phlebotomy) or violent (hanging, drowning, defenestration, firearms, blades) method of suicide (Asberg et al., 1976). Traumatic events (physical, sexual, psychological or resulting from an accident) were a turning-point or a moment of strong emotional pain, and considered by the patients to have affected one or more parts of their life. Sexual trauma was defined by any types of sexual violence as defined in the French Penal Code website.

Suicidal intention was assessed using the Beck Suicidal Intent Scale (SIS) and lethality with the Risk-Rescue Rating Scale (RRRS) (Misson et al., 2010). Anxiety and depression were quantified using the Hamilton Rating Scales (HAM-A (Bandelow et al., 2006) and HAM-D (Bech, 1988)). Six variables in the HAM-D score differentiate minor and major depression. The fundamental dimensions of personality (Extraversion, Neuroticism, Psychoticism and Lie) were analysed with the Eysenck Personality Questionnaire Revised-Abbreviated version (EPQR-A) (Francis et al., 1992). The Relationship Scales Questionnaire (RSQ) was used to explore the secure, avoidant and anxious patterns of attachment (Guédénéy et al., 2010). The Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) (Patton et al., 1995) and the Buss-Perry's Aggression Questionnaire (BPAQ) (Buss and Perry, 1992) evaluated different dimensions of impulsivity and aggressiveness.

Statistical analyses

Quantitative variables are expressed as the mean with standard deviation (SD) or median and 25th-75th percentiles, respectively for normally and not-normally distributed data. Categorical parameters are expressed as numbers and percentages.

FSA- and RSA-patients were compared for socio-demographic, psychiatric and psychometric parameters. Continuous variables were analysed using the Student's t-test in case of normally distributed values and homoscedasticity, otherwise by the Mann-Whitney U-test. Qualitative

variables were analysed using the chi-square test or Fisher's exact test if necessary. The correlation analysis of the various psychometric scales was performed using the Pearson or Spearman test according to normality and homoscedasticity.

Because RSA- and FSA-patients exhibited different levels of neuroticism (EPQR-AN) and anxious attachment (RSQ-A), univariate logistic regressions were used to evaluate the role of these subscales and the factors significantly different on the FSA-RSA comparison to detect RSA vulnerability. A multivariate risk model was constructed using a backward stepwise logistic regression strategy ($p < 0.05$ for model entry and $p < 0.15$ for model retention). The goodness for fit of the logistic model was checked separately for each covariate by Hosmer-Lemeshow test after performing the regression analysis. From the multivariate analysis, a model including 3 significantly predictive factors for RSA (NSSI history, 2-subscale measure (EPQR-AN, RSQ-A), current psychotropic drugs) was constructed, and the threshold was selected for a sensitivity higher than 80%. The results were presented using the odds ratio (OR) with a confidence interval (CI) of 95%.

The various scales to detect RSA were evaluated using the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve with a CI of 95%, and various cut-offs were tested. To highlight the relevance of the 3-factor model compared with each of the 3 factors, their areas under the ROC curves were compared. Using McNemar's tests (Kim and Lee, 2014), the 3-factor model and the best predictor NSSI were compared for sensitivity in RSA-patients, and specificity in FSA-patients. The level of significance was set at $p < 0.05$. Statistics were conducted with STATA-13.1 software (StataCorp, College Station, TX).

Results

Characteristics of the whole population

Considering a RSA prevalence of 50% and a minimum sensitivity of 80%, at least 56 subjects needed to be included (Flahault et al., 2005). Of the 64 admitted patients, 4 were not included (3 refused, 1 presented with acute psychotic symptoms). Women predominated and were younger than men (Table 1, Supplementary Table 1). Half of the patients were employed and most were single. The most frequent psychiatric disorders were mood, anxiety, personality disorders and substance abuse and dependence, affecting similarly women and men except for BPD that predominated in women. Most patients were under treatment. Psychological traumas affected 55% of subjects, followed by sexual abuse in women or accidental traumas in men. NSSI and previous SA concerned respectively 38% and 52% of patients. Family history of suicide concerned almost half of patients. SA were often under the influence of alcohol, more frequently for men than women, and mainly using non-violent methods.

Comparisons between FSA and RSA

RSA-patients were as frequent as FSA-patients and were not distinguishable for gender, suicide methods and alcohol intake during the SA, history of substance abuse and dependence and suicide in family (Table 1). Compared to FSA-patients, RSA-patients tended to be younger and were less professionally active, one third receiving disability benefits. They presented more frequently NSSI and sexual abuse history, mood and personality disorders, with 45% of BPD. They were more frequently under treatment and expressing religious conviction. Neuroticism and anxious attachment were the sole psychometric parameters showing significant differences between RSA- and FSA-patients (Cohen's d effect size = 0.70 and 0.67, respectively). In contrast, anxiety and depression intensity was moderate in both groups (Supplementary Table 2).

Neuroticism and anxious attachment, alone and combined, to screen RSA vulnerability

Neuroticism was the sole personality predictor of RSA (Table 2). Although the neuroticism scale includes items of anxiety and depression, it did not correlate significantly with HAM-A and HAM-D. Moreover, mood disorder was not maintained in the adjusted model while predictive in the univariate analysis. Current treatment were also predictive factors, but only psychotropic drugs remained in the adjusted model, with a high sensitivity but a low specificity (Table 3). Employment was protective only in the univariate analysis.

Different screening models for neuroticism and anxious attachment were evaluated (Table 3). Thresholds were selected to identify RSA-patients with sensitivity greater than 80% and the highest specificity possible. A neuroticism score ≥ 5 identified 83.9% of RSA-patients with a 51.7% specificity. For the anxious attachment subscale, a score ≥ 12 identified 83.9% of RSA-patients but with a lower specificity (34.5%). Out of the 31 RSA-patients, 23 were identified by both subscales, 3 by each one individually, and 2 by none. When the 2 subscales including 11 items (Table 4) were combined with the selected threshold scores (5 and 12), the specificity increased (62.1%) with a 74.2% sensitivity (Table 3), compared to 61.3% sensitivity and 86.2% specificity for NSSI which was the strongest predictive factor in terms of odds ratio (Tables 2 and 3). After adjusting for confounding factors, patients positive for the 2-subscale measure were 3.99 times more likely to repeat SA (Table 2).

The correlation analysis in the whole population between personality dimensions and intentionality or lethality (Supplementary Table 3) showed that the greater neuroticism and extraversion, the least the patient wanted to die, and the greater extraversion, the least the SA was premeditated. Otherwise the more subjects presented a high lie dimension, the more easily they were discovered after SA.

None of the other psychometric scales were predictive. Exclusively present among RSA, BPD (45%) and sexual abuse (36%) (Table 1) were not included in the multivariate analysis, but are major risk factors even if they represented a limited proportion of RSA. Lastly, no interaction was found between neuroticism and anxious attachment subscales of the composite measure.

When testing the robustness of the 2-subscale measure, it remained significantly predictive after exclusion of extreme values regarding SA repetition (7 patients with SA >5), or with a trend ($p=0.084$, because of the small simple size) when excluding 14 BPD patients.

A 3-factor model to screen vulnerability to RSA

In the univariate and multivariate analysis, NSSI was the strongest predictive factor, followed by the 2-subscale measure and the current psychotropic treatment (Table 2). Combining these 3 factors (13 items) and using a threshold providing a sensitivity higher than 80% and a good specificity (Table 3 and Supplementary Table 4), the 3-factor model had better screening performances compared to each factor alone (Figure 1) including NSSI, with significantly higher area under the ROC curve (83.8% vs 73.8%, $p=0.025$) and sensitivity (83.9% vs 61.3%, $p=0.039$), while specificity just tended to be lower (62.1% vs 86.2%, $p=0.065$) (Table 3). Regardless of the prevalence, the model presented a positive and negative likelihood ratios (LR) of 2.21 and 0.26, respectively. This negative LR indicated that the 3-factor model was 3.85 ($1/0.26$) times more likely to be negative in non-repeaters than repeaters. Interestingly, the selected threshold corresponded to the positivity of at least two of the three factors, whatever the combination of the positive factors (Supplementary Table 4), which renders the proposed screening tool easy to use in clinical practice.

Discussion

Suicide is a public health problem worldwide and SA is the major risk factor for suicide, the risk increasing with the SA number. Validated tools facilitating the identification of at-risk patients for SA repetition and easily usable in ED to refer them to adapted care are currently lacking. We assessed 29 FSA- and 31 RSA-patients consecutively admitted in ED. FSA-patients were as frequent as RSA-patients. Their suicide methods were similar but RSA-patients were less professionally active, had more frequently psychiatric disorders, treatments, antecedents of NSSI and sexual abuse, and higher neuroticism and anxious attachment. The higher the neuroticism, the lower the intentionality and lethality of the SA. When combined in a 11-item measure and applied in a multivariate logistical regression model, neuroticism and anxious attachment appeared as potential predictors, increasing almost four times the risk to repeat SA. Combined with the other two best predictors (NSSI history, current psychotropic drugs), and using a threshold providing a 83.9% sensitivity and 62.1% specificity that corresponded to patients positive for at least two of the three factors whatever their combination, the 3-factor model presented better screening performances compared to each factor alone, including the strongest predictor NSSI.

Characteristics of the whole population

Sex ratio, age, prevalence of RSA, suicidal methods and family history of suicide were similar to previous studies (Monnin et al., 2012; Scoliers et al., 2009). Three quarters of our patients had psychotropic treatments compared to less than half in the literature (Owens et al., 2003). This could reflect either a highly medicalized population and/or a large desirability bias. This was unlikely due to a particular panel of psychiatric disorders, as predominant mental illnesses found here agreed with the literature (Misson et al., 2010; Monnin et al., 2012).

Characteristics of RSA-patients

RSA-patients had recognized risk factors for repetition: youth, unemployment and severe psychiatric comorbidities, especially mood, anxiety and personality disorders (Brezo et al., 2008; Groholt and Ekeberg, 2009; Scoliers et al., 2009). In this study BPD concerned less than 50% of RSA, which confirms that RSA is not specific to BPD (Forman et al., 2004; Kapur et al., 2013). Traumatic antecedents and particularly sexual abuse are also known to be more frequent in RSA-patients (Beghi et al., 2013; Lopez-Castroman et al., 2011), as post-traumatic stress disorder is twice more frequent in RSA compared to FSA (Monnin et al., 2012).

NSSI were also more frequent in RSA-patients. NSSI share characteristics with RSA including a young onset and a compulsive repetition of acting described as a "quasi-automatic addictive behavior with an immediate cathartic effect" (Sarfati et al., 2003). In a self-destructive spiral, NSSI reinforce themselves, as well as the risk of RSA from 10 to 100% (Brodsky et al., 2006). NSSI could be the non-severe expression of the RSA-vulnerability.

These antecedents were either mainly (NSSI) or exclusively (sexual trauma, BPD) present in RSA-patients. Consequently, RSA-patients are heavier consumers of medical care than FSA-patients (Monnin et al., 2012; Sinclair et al., 2011). A bidirectional relationship could exist, as the fact to be treated by psychotropic medications may represent a risk of RSA, particularly in women (Misson et al., 2010). Indeed, recent self-harm and treatment for a current psychiatric disorder are identified as highly predictive of repeat self-harm (Steeg et al., 2012).

Religious convictions were more frequent among RSA-patients whereas they are considered to protect from SA in depressed patients (Dervic et al., 2004). RSA with religious belief is not a paradoxical association if we consider that RSA-patients rarely explicitly seek death but rather to make a break or sleep. Indeed, as shown by our results, RSA-patients had higher

neuroticism; the latter increased the risk of RSA and was negatively correlated with the intentionality.

Addictions are recognized as typical of RSA (Beghi et al., 2013; Forman et al., 2004; Monnin et al., 2012). Addictive behaviors were likely underdiagnosed in our study, either by patient's concealment as addiction is marked by social judgement, or by insufficient in-depth assessment of this multifaceted disorder at the time of admission. In fact, RSA present many similarities with addiction and may present all the criteria for an addictive behavior diagnosis (Blasco-Fontecilla et al., 2014).

Personality features of RSA-patients

RSA-patients had higher neuroticism and anxious attachment, and tended for higher total and attentional impulsivity, and total and physical aggressivity. Neuroticism was the strongest determinant as it increased the risk of RSA by 68% in the univariate analysis. Neuroticism has already been identified as a risk factor in suicidal behavior (Roy, 2002) including SA (Brezo et al., 2008), and suicidal ideation, regardless of the presence of major depression (Enns et al., 2003), particularly in women (Costa et al., 2001). It could be considered as a marker of a family history of suicidality (Roy, 2002). It is correlated with the short allele of the serotonin transporter (i.e. reduced protein and function) which is proposed as a predictor of suicidal behaviors (Boulougouris et al., 2013) and a characteristic of NSSI (Baetens et al., 2011; MacLaren and Best, 2010). Collectively, subjects with high neuroticism could be at risk for particular suicidal behaviors with low lethality (self-poisoning and self-cutting) and low intentionality (impulsive attempt) such as RSA, but these patterns are also suggestive of the deliberate self-harm syndrome (Mangnall and Yurkovich, 2008).

We found that anxious attachment was also predictive of RSA. Recent studies have evidenced that RSA-patients differed from FSA-patients and non-attempters by insecure attachment

(Brezo et al., 2008), especially anxious pattern (Aaltonen et al., 2016). The three types of insecure attachment could even be different in low-plan SA and planned SA (Yassen et al., 2014). Besides, patients with high anxious attachment have the highest primary care costs and utilization compared with patients presenting secure or another insecure attachment (Ciechanowski et al., 2002).

When combined in the 2-subscale model, attachment and neuroticism led to a 4-fold higher risk of RSA, independently of confounding factors. They also seem to disclose vulnerability to repetitive impulsive and compulsive self-destructive behaviors, so called self-harm in the UK (National Institute for Health and Care Excellence, 2012), as coping strategies for dealing with stress and to cope with the feeling of powerless, that differ from vulnerability to completed suicide.

Impulsivity and aggressivity are positively associated with SA history (Brezo et al., 2008; Monnin et al., 2012) but seems less specific of RSA than neuroticism (Enns et al., 2003).

A brief screening tool to detect patients at risk of RSA

Few scales of SA risk with sensitivity greater than 80% have been validated but they have low specificity and predictive value (Enns et al., 2003; Kurz et al., 1988), and are too long for routine clinical practice (Enns et al., 2003; Randall et al., 2011). Most of these scales combine risk factors such as sociodemographic, psychiatric features or characteristics of an index episode of self-harm which can change over time (Larkin et al., 2014; Quinlivan et al., 2016). A few scales evaluating the risk of completed suicide and repetition of self-harms show both high sensitivity and specificity, however almost all focused only on suicidal ideation in psychiatric patients, with relatively low positive predictive values ranging from 12 to 60% (National Institute for Health and Care Excellence, 2012). Only recent studies have investigated more stable features such as fundamental personality dimensions and attachment

styles as models of RSA or impulsive SA vulnerability (Brezo et al., 2008; Yaseen et al., 2014). The assessment of attachment provides new perspective to screen these particular suicidal behaviors (Ravitz et al., 2010). Indeed, attachment constructs are distinct from personality constructs (Mikulincer and Shaver, 2007), and high level of anxious attachment allows anticipating the difficulty under stress to rely on oneself and the emotional reactions towards others (Fortuna and Roisman, 2008). If the personality constructed on trauma history contributes to the initiation of self-harm behaviors, the lack of secure attachment would help to maintain it (Van der Kolk et al., 1991). When combined in a 11-item measure as proposed in this study, neuroticism and anxious attachment could detect the propensity to deal with stress by self-destructive behaviors, from NSSI to RSA, and may contribute to target patients at risk to engage in a process of RSA. These results are in line with translational approaches constructed on fundamental functional dimensions (Research Domain Criteria project, RDoC) instead of diagnostic categories (Cuthbert, 2014). Interestingly, neuroticism (negative and labile emotions) and anxious attachment (alterations in communication and perception of self and others) correspond respectively to negative valence dimension and social processes which are two of the five major domains of RDoC. At last, the combination of these psychological features (a propensity to behave in a specific mode) with NSSI history (a behavioral expression predictive of subsequent self-destructive behaviors) and current psychotropic drugs (a witness of current psychiatric instability) improved the screening performance of the model. With at least two positive factors out of three, the 3-factor model may provide a framework for rapid, systematic and comprehensive risk assessment of RSA (Figure 2).

Limitations

The study has some limitations due to the study design and selected subscales. As a cross-sectional study, the portion of FSA-patients who became RSA-patients is not known. The

somewhat weak RSA predictivity obtained with the attachment scale is likely due to the use of the French 3-factor version of RSQ (Guédénéy et al., 2010). In contrast, the English 4-factor model includes the fearful-avoidant attachment that allows the distinction between low- and planned SA (Yaseen et al., 2014), corresponding respectively to RSA and FSA in our study. This subscale could be more specific for people with a history of abandonment issues or sexual abuse lasting from childhood (Liem and Boudewyn, 1999), that fits with RSA-patients. Therefore, the predictive capacity of the proposed model warrants further investigations in a multicentre prospective study with a large sample population to confirm the usefulness of the 2 subscales alone, combined and/or adapted (French RSQ) with their respective threshold scores, and associated with other best predictors in the 3-factor model. Moreover, the evaluation of personality and attachment during a suicidal episode can give rise to criticism because of the "pre-suicidal obscuring of consciousness" (Ringel, 1976) and post-crisis state. However, personality and especially attachment model are theoretically stable (Waters et al., 2007).

In conclusion, in an attempt to find a screening tool of RSA vulnerability, we showed that i) RSA-patients differed from FSA-patients as they exhibited higher neuroticism and anxious attachment, and ii) the use of these features in a 3-factor model composed of 13 items, including NSSI history and current psychotropic drugs, increased the screening performance of the model. Associated with a full psychosocial assessment, the 3-factor model could represent a simple tool to easily and efficiently detect at-risk patients of RSA in an ED, and help to provide more appropriate care (e.g. management of negative automatic thoughts and stress, psycho-social skills).

Acknowledgments:

The authors thank the Emergency Department at the Grenoble University Hospital (CHU Grenoble Alpes), the Psychiatric Emergency Department of Alpes-Isère Hospital (CHAI de Saint Egrève) and the Clinique du Coteau (Claix) for their help in recruiting patients for the study.

References

Aaltonen, K., Näätänen, P., Heikkinen, M., Koivisto, M., Baryshnikov, I., Karpov, B., Oksanen, J., Melartin, T., Suominen, K., Joffe, G., Paunio, T., Isometsä, E., 2016. Differences and similarities of risk factors for suicidal ideation and attempts among patients with depressive or bipolar disorders. *J. Affect. Disord.* 193, 318–330.

American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC, 4th edition.

.

Andover, M.S., Gibb, B.E., 2010. Non-suicidal self-injury, attempted suicide, and suicidal intent among psychiatric inpatients. *Psychiatry Res.* 178, 101–105.

Article 222.22. Section 3: Des agressions sexuelles. (n. d.). In French penal code. Retrieved from

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=E702ACCF9FFAE3C42523A421DDC9DA8E.tpdila11v_2?idSectionTA=LEGISCTA000006165281&cidTexte=LEGITEXT000006070719&dateTexte=20100729. (Accessed 23.04.2015).

Asberg, M., Thorén, P., Träskman, L., Bertilsson, L., Ringberger, V., 1976. « Serotonin depression », a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science* 191, 478–480.

Baetens, I., Claes, L., Willem, L., Muehlenkamp, J., Bijttebier, P., 2011. The relationship between non-suicidal self-injury and temperament in male and female adolescents based on child- and parent-report. *Pers. Individ. differ.* 50, 527–530.

Bandelow, B., Baldwin, D.S., Dolberg, O.T., Andersen, H.F., Stein, D.J., 2006. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder and generalized anxiety disorder? *J. Clin. Psychiatry* 67, 1428–1434.

Bech, P., 1988. Rating scales for mood disorders: applicability, consistency and construct validity. *Acta. Psychiatr. Scand.* 345 (suppl 78), 45–55.

Beghi, M., Rosenbaum, J.F., Cerri, C., Cornaggia, C.M., 2013. Risk factors for fatal and nonfatal repetition of suicide attempts: a literature review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 1725–1736.

Bille-Brahe, U., Kerkhof, A., De Leo, D., Schmidtke, A., Crepet, P., Lonnqvist, J., Michel, K., Salander-Renberg, E., Stiles, T.C., Wasserman, D., Aagaard, B., Egebo, H., Jensen, B., 1997. A repetition-prediction study of European parasuicide populations : a summary of the first report from part II of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide in co-operation with the EC concerted action on attempted suicide. *Acta. Psychiatr. Scand.* 95, 81–86.

Bjornaas, M.A., Jacobsen, D., Haldorsen, T., Ekeberg, O., 2009. Mortality and causes of death after hospital-treated self-poisoning in Oslo : A 20-year follow-up. *Clin. Toxicol. (Phila)* 47, 116–123.

Blasco-Fontecilla, H., Artieda-Urrutia, P., Berenguer-Elias, N., Garcia-Vega, J.M., Fernandez-Rodriguez, M., Rodriguez-Lomas C, Gonzalez-Villalobos, I., Iruela-Curadrado, L., De Leon, J., 2014. Are major repeater patients addicted to suicidal behaviour? *Adicciones* 26, 321–333.

Borges, G., Nock, M.K., Haro Abad, J.M., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., Andrade, L.H., Angermeyer, M.C., Beautrais, A., Bromet, E., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Hu, C., Karam, E.G., Kovess-Masfety, V., Lee, S., Levinson, D., Medina-Mora, M.E., Ormel, J., Posada-Villa, J., Sagar, R., Tomov, T., Uda, H., Williams, D.R., Kessler, R.C., 2010. Twelve month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *J. Clin. Psychiatry* 71, 1617–1628.

Boulougouris, V., Malogiannis, I., Lockwood, G., Zervas, I., Di Giovanni, G., 2013. Serotonergic modulation of suicidal behaviour: integrating preclinical data with clinical practice and psychotherapy. *Exp. Brain Res.* 230, 605–624.

Brezo, J., Paris, J., Hébert, M., Vitaro, F., Tremblay, R., Turecki, G., 2008. Broad and narrow personality traits as markers of one-time and repeated suicide attempts: a population-based study. *BMC Psychiatry*, 8, 15.

Brodsky, B.S., Groves, S.A., Oquendo, M.A., Mann, J.J., Stanley, B., 2006. Interpersonal precipitants and suicide attempts in borderline personality disorder. *Suicide Life Threat. Behav.* 36, 313–322.

Buss, A.H., Perry, M., 1992. The Aggression Questionnaire. *J. Pers. Soc. Psychol.* 63, 452–459.

Chau, K., Kabuth, B., Chau, N., 2014. Gender and family disparities in suicide attempt and role of socioeconomic, school, and health-related difficulties in early adolescence. *Biomed. Res. Int.* 2014;2014:314521.

Ciechanowski, P.S., Walker, E.A., Katon, W.J., Russo, J.E., 2002. Attachment theory: a model for health care utilization and somatization. *Psychosom. Med.* 64, 660–667.

Conwell, Y., 2014. Suicide later in life: challenges and priorities for prevention. *Am. J. Prev. Med.* 47, S244–250.

Costa, P.T., Terracciano, A., McCrae, R.R., 2001. Gender differences in personality traits across cultures: robust and surprising findings. *J. Pers. Soc. Psychol.* 81, 322–331.

Courtet, P., Baud, P., Abbar, M., Boulenger, J.P., Castelnaud, D., Mouthon, D., Malafosse, A., Buresi, C., 2001. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol. Psychiatry* 6, 338–341.

Cuthbert, B.N., 2014. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 13, 28–35.

Dervic, K., Oquendo, M.A., Grunebaum, M.F., Ellis, S., Burke, A.K., Mann, J.J., 2004. Religious affiliation and suicide attempt. *Am. J. Psychiatry* 161, 2303–2308.

Enns, M.W., Cox, B.J., Inayatulla, M., 2003. Personality predictors of outcome for adolescents hospitalized for suicidal ideation. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 42, 720–727.

Flahault, A., Cadilhac, M., Thomas, G., 2005. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J. Clin. Epidemiol.* 58, 859–862.

Forman, E.M., Berk, M.S., Henriques, G.R., Brown, G.K., Beck, A.T., 2004. History of multiple suicide attempts as a behavioral marker of severe psychopathology. *Am. J. Psychiatry* 161, 437–443.

Fortuna, K., Roisman, G.I., 2008. Insecurity, stress, and symptoms of psychopathology: contrasting results from self-reports versus interviews of adult attachment. *Attach. Hum. Dev.* 10, 11–28.

Francis, L.J., Brown, L.B., Philipchalk, R., 1992. The development of an abbreviated form of the Revised Eysenck Personality Questionnaire (EPQR-A): its use among students in England, Canada, the USA and Australia. *Person. Individ. Diff.* 13, 443–449.

Greenfield, B., Henry, M., Lis, E., Slatkoff, J., Guilé, J.M., Dougherty, G., Zhang, X., Raz, A., Eugene Arnold L., Daniel, L., Mishara, B.L., Koenekoop, R.K., De Castro, F., 2015. Correlates, stability and predictors of borderline personality disorder among previously suicidal youth. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry* 24, 397–406.

Groholt, B., Ekeberg, O., 2009. Prognosis after adolescent suicide attempt: mental health, psychiatric treatment, and suicide attempts in a nine years follow-up study. *Suicide Life Threat. Behav.* 39, 125–136.

Guédény, N., Fermanian, J., Bifulco, A., 2010. Construct validation study of the Relationship Scales Questionnaire (RSQ) on an adult sample. *Encephale* 36, 69–76.

Hawton, K., Van Heeringen, K., 2009. Suicide. *Lancet* 373, 1372–1381.

Kapur, N., Cooper, J., O'Connor, R.C., Hawton, K., 2013. Non-suicidal self-injury v. attempted suicide: new diagnosis or false dichotomy? *Br. J. Psychiatry* 202, 326–328.

Kim, S., Lee, W., 2014. Does McNemar's test compare the sensitivities and specificities of two diagnostic tests? *Stat. Methods Med. Res.* 0962280214541852, 1–13.

Kurz, A., Möller, H.J., Torhorst, A., Lauter, H., 1988. Validation of six risk scales for suicide attempters, in: Möller, H.J., Schmidtke, A., Welz, A. (Eds.), *Current issues of suicidology, Part II*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp. 174–178.

Laget, J., Plancherel, B., Bolognini, M., Stéphan, P., Taieb, O., Perdereau, Curt, F., Halfon, O., Corcos, M., Jeammet, P., 2003. Tentatives de suicide et dépendance, in : Corcos, M., Flament, M., Jeammet, P. (Eds.), *Les conduites de dépendance : dimensions psychologiques communes*. Masson, Paris, pp. 311–332

Laget, J., Plancherel, B., Stéphan, P., Bolognini, M., Corcos, M., Jeammet, P., Halfon, O., 2006. Personality and repeated suicide attempts in dependent adolescents and young adults. *Crisis* 27, 164–171.

Larkin, C., Di Blasi, Z., Arensman, E., 2014. Risk factors for repetition of self-harm: a systematic review of prospective hospital-based studies. *PLoS One*, 9, e84282.

Leon, A.C., Friedman, R.A., Sweeney, J.A., Brown, R.P., Mann, J.J., 1990. Statistical issues in the identification of risk factors for suicidal behavior: the application of survival analysis. *Psychiatry Res.* 31, 99–108.

Liem, J.H., Boudewyn, A.C., 1999. Contextualizing the effects of childhood sexual abuse on adult-self and social functioning: an attachment theory perspective. *Child Abuse Negl.* 23, 1141–1157.

Lopez-Castroman, J., Perez-Rodriguez Mde, L., Jaussent, I., Alegria, A.A., Artes-Rodriguez A, Freed, P., Guillaume, S., Jollant, F., Leiva-Murillo, J.M., Malafosse, A., Oquendo, M.A., de Prado-Cumplido, M., Saiz-Ruiz, J., Baca-Garcia, E., Courtet, P., *European Research*

Consortium for Suicide (EURECA), 2011. Distinguishing the relevant features of frequent suicide attempters. *J. Psychiatr. Res.* 45, 619–625.

MacLaren, V.V., Best, L.A., 2010. Nonsuicidal self-injury, potentially addictive behaviors, and the Five Factor Model in undergraduates. *Pers. Individ. Differ.* 49, 521–525.

Mangnall, J., Yurkovich, E., 2008. A literature review of deliberate self-harm. *Perspect. Psychiatr. Care* 44, 175–184.

Mann, J.J., 2003. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 819–828.

Mann, J.J., Waternaux, C., Hass, G.L., Malone, K.M., 1999. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry* 156, 181–189.

Mendez-Bustos, P., de Leon-Martinez, V., Miret, M., Baca-Garcia, E., Lopez-Castroman, J., 2013. Suicide reattempters: a systematic review. *Harv. Rev. Psychiatry* 21, 281–295.

Mikulincer, M., Shaver, P.R., 2007. Attachment in adulthood: structure, dynamics, and change. The Guilford Press, New York.

Misson, H., Mathieu, F., Jollant, F., Yon, L., Guillaume, S., Parmentier, C., Raust, A., Jausent, I., Slama, F., Leboyer, M., Bellivier, F., Courtet, P., 2010. Factor analyses of the Suicidal Intent Scale (SIS) and the Risk-Rescue Rating Scale (RRRS): toward the identification of homogeneous subgroups of suicidal behaviors. *J. Affect. Disord.* 121, 80–87.

Monnin, J., Thiemard, E., Vandell, P., Nicolier, M., Tio, G., Courtet, P., Bellivier, F., Sechter, D., Haffen, E., 2012. Sociodemographic and psychopathological risk factors in repeated suicide attempts: gender differences in a prospective study. *J. Affect. Disord.* 136, 35–43.

National Institute for Health and Care Excellence, 2012. Self-harm: the NICE guideline on longer-term management (National Clinical Guideline). NICE, London, RCPsych Publications.

Ostamo, A., Lönnqvist, J., 2001. Excess mortality of suicide attempters. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 36, 29–35.

Owens, C., Booth, N., Briscoe, M., Lawrence, C., Lloyd, K., 2003. Suicide outside the care of mental health services: a case-controlled psychological autopsy study. *Crisis* 24, 113–121.

Paris, J., 2002. Chronic suicidality among patients with borderline personality disorder. *Psychiatr. Serv.* 53, 738–742.

Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S., 1995. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J. Clin. Psychol.* 51, 768–774.

Pennel, L., Quesada, J.L., Begue, L., Dematteis, M., 2015. Is suicide under the influence of alcohol a deliberate self-harm syndrome ? An autopsy study of lethality. *J. Affect. Disord.* 177, 80–85.

Quinlivan, L., Cooper, J., Davies, L., Hawton, K., Gunnell, D., Kapur, D., 2016. Which are the most useful scales for predicting repeat self-harm? A systematic review evaluating risk scales using measures of diagnostic accuracy. *BMJ Open* 6, e009297.

Quinlivan, L., Cooper, J., Steeg, S., Davies, L., Hawton, K., Gunnell, D., Kapur, D., 2014. Scales for predicting risk following self-harm: an observational study in 32 hospitals in England. *BMJ Open* 4, e004732.

Randall, J.R., Colman, I., Rowe, B.H., 2011. A systematic review of psychometric assessment of self-harm risk in the emergency department. *J. Affect. Disord.* 134, 348–355.

Ravitz, P., Maunder, R., Hunter, J., Sthankiya, B., Lancee, W., 2010. Adult attachment measures: a 25-year review. *J. Psychosom. Res.* 69, 419–432.

Ringel, E., 1976. The presuicidal syndrome. *Suicide Life Threat. Behav.* 6, 131–149.

Roy, A., 2002. Family history of suicide and neuroticism: a preliminary study. *Psychiatry Res.* 110, 87–90.

Runeson, B., Tidemalm, D., Dahlin, M., Lichtenstein, P., Långström, N., 2010. Method of attempted suicide as predictor of subsequent successful suicide: national long term cohort study. *Br. J. Psychiatry* 341, 3222.

Sarfati, Y., Bouchaud, B., Hardy-Baylé, M. C., 2003. Cathartic effect of suicide attempts not limited to depression: a short-term prospective study after deliberate self-poisoning. *Crisis* 24, 73–78.

Scoliers, G., Portzky, G., van Heeringen, K., Audenaert, K., 2009. Sociodemographic and psychopathological risk factors for repetition of attempted suicide: a 5-year follow-up study. *Arch. Suicide Res.* 13, 201–213.

Silverman, M.M., Berman, A.L., Sanddal, N.D., O'carroll, P.W., Joiner, T.E., 2007. Rebuilding the tower of Babel: a revised nomenclature for the study of suicide and suicidal behaviors. Part 2: Suicide-related ideations, communications, and behaviors. *Suicide Life Threat. Behav.* 37, 264–277.

Sinclair, J.M., Gray, A., Rivero-Arias, O., Saunders, K.E., Hawton, K., 2011. Healthcare and social services resource use and costs of self-harm patients. *Soc. Psychiatry Psychiat. Epidemiol.* 46, 263–271.

Stegg, S., Kapur, N., Webb, R., Applegate, E., Stewart S. L., Hawton, K., Bergen, H., Waters, K., Cooper, J., 2012. The development of a population-level clinical screening tool for self-harm repetition and suicide: the ReACT Self-Harm Rule. *Psychol. Med.* 42, 2383–2394.

Suicide prevention (n. d.). In World Health Organization's online site.

http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/ (accessed 15.03.14)

Suominen, K.H., Isometsä, E.T., Lönnqvist, J.K., 2004. Attempted suicide and psychiatric consultation. *Eur. Psychiatry* 19, 140–145.

Suominen, K., Lönnqvist, J., 2006. Determinants of psychiatric hospitalization after attempted suicide. *Gen. Hosp. Psychiatry* 28, 424–430.

Van der Kolk, B.A., Perry, J.C., Herman, J.L., 1991. Childhood origins of self-destructive behavior. *Am. J. Psychiatry* 148, 1665–1672.

Waters, E., Weinfield, N.S., Hamilton, C.E., 2000. The stability of attachment security from infancy to adolescence and early adulthood: general discussion. *Child Dev.* 71, 703–706.

Yaseen, Z.S., Kopeykina, I., Gutkovich, Z., Bassirnia, A., Cohen, L.J., Galynker, I.I., 2014. Predictive validity of the Suicide Trigger Scale (STS-3) for post-discharge suicide attempt in high-risk psychiatric inpatients. *PloS One* 9, e86768.

Table 1. Characteristics of first-time and repeat suicide attempters.

	Total population n=60	First suicide attempt (FSA) n=29 (48%)	Repeat suicide attempt (RSA) n=31 (52%)	FSA vs RSA p value
Gender M/W, n (%)	24/36 (40/60%)	14/15 (48/52%)	10/21 (32/68%)	0.206
Age, m (s.d.)	41.3 (11.5)	44.2 (10.9)	38.5 (11.4)	0.054
Living alone, n (%)	46 (77%)	24 (83%)	22 (71%)	0.281
Parent, n (%)	39 (65%)	21 (72%)	18 (58%)	0.244
Completed secondary education, n (%)	26 (43%)	13 (45%)	13 (42%)	0.821
Employed, n (%)	31 (52%)	19 (66%)	12 (39%)	0.038
Sickness/invalidity benefit, n (%)	15 (25%)	5 (17%)	10 (32%)	0.179
Religious convictions, n (%)	31 (52%)	11 (38%)	20 (65%)	0.039
Psychiatric antecedents, n (%)				
- Mood disorders	39 (65%)	15 (52%)	24 (77%)	0.037
- Psychotic disorders	5 (8%)	1 (3%)	4 (13%)	0.185
- Anxiety disorders	32 (53%)	12 (41%)	20 (65%)	0.073
- Substance abuse and dependence	25 (42%)	9 (31%)	16 (52%)	0.106
- Eating disorders	3 (5%)	0 (0%)	3 (10%)	0.086
- Personality disorders	28 (47%)	8 (28%)	20 (65%)	0.004
- Borderline personality	14 (23%)	0 (0%)	14 (45%)	0.002
Traumas, n (%)				
- Physical	12 (20%)	3 (10%)	9 (29%)	0.071
- Psychological	33 (55%)	16 (55%)	17 (55%)	0.979
- Sexual	11 (18%)	0 (0%)	11 (36%)	0.000
- Accidental	6 (10%)	5 (17%)	1 (3%)	0.098
Non-suicidal self-injury, n (%)	23 (38%)	4 (14%)	19 (61%)	0.000
First versus repeat suicide attempt	29/31(48/52%)			
Psychotherapy, n (%)	25 (42%)	8 (28%)	17 (55%)	0.032
Psychotropic drugs, n (%)	45 (75%)	18 (62%)	27 (87%)	0.025
Alcohol intake during the SA, n (%)	26 (43%)	12 (41%)	14 (45%)	0.768
Family history of suicide, n (%)	28 (47%)	11 (38%)	17 (55%)	0.190
Non-violent methods, n (%)	42 (70%)	20 (69%)	22 (71%)	0.866
EPQR-AN: neuroticism, me (perc)	5 (4-5)	4 (3-6)	5 (5-6)	0.010
BIS-11 total: total impulsivity, m (s.d.)	70.1 (10)	67.9 (9.28)	72.3 (10.3)	0.089
BIS-11 IA: attentional impulsivity, m (s.d.)	18.8 (3.59)	17.9 (3.45)	19.7 (3.57)	0.059
BPAQ total: total aggressivity, m (s.d.)	76.8 (18.3)	72.7 (19.56)	80.7 (16.3)	0.086
BPAQ AP: physical aggressivity, me (perc)	17 (13-25)	16 (11-23)	18 (16-26)	0.078
RSQ-A: anxious attachment, m (s.d.)	14.7 (4.59)	13.1 (4.00)	16.1 (4.72)	0.012

Abbreviations: BIS-11 = Barratt Impulsiveness Scale; BPAQ = Buss-Perry's Aggression

Questionnaire; EPQR-AN = Eysenck Personality Questionnaire Revised, Abbreviated

version, neuroticism subscale; m = mean; me = median; n = number of subjects; (perc) =

(25th-75th percentiles); RSQ-A = Relationship Scales Questionnaire-Anxious attachment subscale; s. d. = standard deviation.

Legend for Table 1. Characteristics of first-time and repeat suicide attempters.

First-time and repeat suicide attempters were compared for sociodemographic, psychological and psychiatric characteristics. Illicit drugs included cocaine, heroin, cannabis, amphetamines and LSD. Among the various evaluations performed in the study, only the relevant information is presented in the table.

Table 2. Predicting factors of repeat suicide attempt.

	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS Adjusted Model	
	Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> value	Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> value
Age	0.95 (0.91 - 1.00)	0.059	-	-
Gender (women)	1.96 (0.69 - 5.59)	0.208	-	-
Employed	0.33 (0.12 - 0.95)	0.040		Removed
Current Psychotherapy	3.19 (1.08 - 9.37)	0.035		Removed
Current Psychotropic drugs	4.12 (1.13 - 14.99)	0.031	3.75 (0.70 - 20.22)	0.124
Mood disorders	3.20 (1.05 - 9.74)	0.041		Removed
Anxiety disorders	2.58 (0.91 - 7.31)	0.075	-	-
NSSI history	9.90 (2.75 - 35.56)	≤ 0.001	12.61 (2.85 - 55.76)	0.001
EPQR-AN	1.68 (1.10 - 2.56)	0.016	-	-
RSQ-A	1.17 (1.03 - 1.33)	0.018	-	-
2-subscale model	4.70 (1.57 - 14.13)	0.006	3.99 (1.02 - 15.54)	0.046

EPQRAN ≥ 5 and RSQ-A ≥ 12

Abbreviations: CI = Confidence Interval; EPQR-AN = Eysenck Personality Questionnaire Revised, Abbreviated version, neuroticism subscale; NSSI = Non-Suicidal Self-Injury; RSQ-A = Relationship Scales Questionnaire-Anxious attachment subscale.

Legend for Table 2. Predicting factors of repeat suicide attempt.

Univariate models of logistical regression were used to evaluate individually the role of age, gender, employment, treatment (psychotherapy, psychotropic drugs), mood and anxiety disorders, the non-suicidal self-injury (NSSI), neuroticism (EPQR-AN) and anxious attachment (RSQ-A) subscales separately then associated, as factors to detect RSA vulnerability. A multivariate risk model was constructed, using a backward stepwise logistic regression strategy ($p < 0.05$ for model entry and $p < 0.15$ for model retention), including all the statistically significant factors on the univariate analyses. For neuroticism and anxious attachment, only the combined 2-subscale measure was tested because it was more predictive than each subscale separately. “Removed” means that some factors were not maintained in the adjusted model according to the multivariate analysis.

Table 3: Performances of the neuroticism and anxious attachment subscales, alone and combined in a 3-factor model.

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV	NPV	Correct classification	LR+	LR-	TP	FP	FN	TN	AUC (95% CI)
EPQR-AN subscale Threshold ≥ 4	96.8% (83.8% - 99.4%)	34.5% (19.9% - 52.7%)	61.2%	90.9%	66.7%	1.48	0.09	30	19	1	10	67.7% (51.7% - 79.7%)
EPQR-AN subscale Threshold ≥ 5	83.9% (67.4% - 92.9%)	51.7% (34.4% - 68.6%)	65%	75%	68.3%	1.73	0.31	26	14	5	15	67.7% (51.7% - 79.7%)
RSQ-A subscale Threshold ≥ 12	83.9% (66.3% - 94.5%)	34.5% (17.9% - 54.3%)	57.8%	66.7%	60%	1.28	0.47	26	19	5	10	68% (54.4% - 81.5%)
RSQ-A subscale Threshold ≥ 16	58.1% (39.1% - 75.5%)	75.9% (56.5% - 89.7%)	72%	62.9%	66.7%	2.41	0.55	18	7	13	22	68% (54.4% - 81.5%)
2-subscale measure EPQR-AN ≥ 5 and RSQ-A ≥ 12	74.2% (56.8% - 86.3%)	62.1% (44% - 77.3%)	67.7%	69.2%	68.3%	1.96	0.42	23	11	8	18	68.1% (56.2% - 80%)
Current psychotropic drugs	87.1% (71.1% - 94.9%)	37.9% (22.6% - 56%)	60%	73.3%	63.3%	1.40	0.34	27	18	4	11	62.5% (51.7% - 73.3%)
NSSI history	61.3% (43.8% - 76.3%)	86.2% (69.4% - 94.5%)	82.6%	67.6%	73.3%	4.44	0.45	19	4	12	25	73.8% (62.9% - 84.6%)
3-factor model Threshold ≥ 0.085 ≥ 2 positive factors	83.9% (67.4% - 92.9%)	62.1% (44% - 77.3%)	70.3%	78.3%	73.3%	2.21	0.26	26	11	5	18	83.8% (74.1% - 93.5%)

Abbreviations: AUC = Area Under the Curve; CI = Confidence Interval; EPQR-AN = Eysenck Personality Questionnaire Revised, Abbreviated version, neuroticism subscale; FP = False Positive; FN = False Negative; LR+ = Positive Likelihood Ratio; LR- = Negative Likelihood Ratio; NPV = Negative Predictive Value; PPV = Positive Predictive Value; NSSI = Non-Suicidal Self-Injury; RSQ-A = Relationship Scales Questionnaire-Anxious attachment subscale; TN = True Negative; TP = True Positive.

Legend for Table 3. Performances of the neuroticism and anxious attachment subscales, alone and combined in a 3-factor model.

Sensitivity, specificity and other characteristics of various cut-off scores for the subscales of neuroticism (EPQR-AN) and anxious attachment (RSQ-A), the 2-subscale measure, and the 3-factor model, as screening tools for repeat suicide attempt.

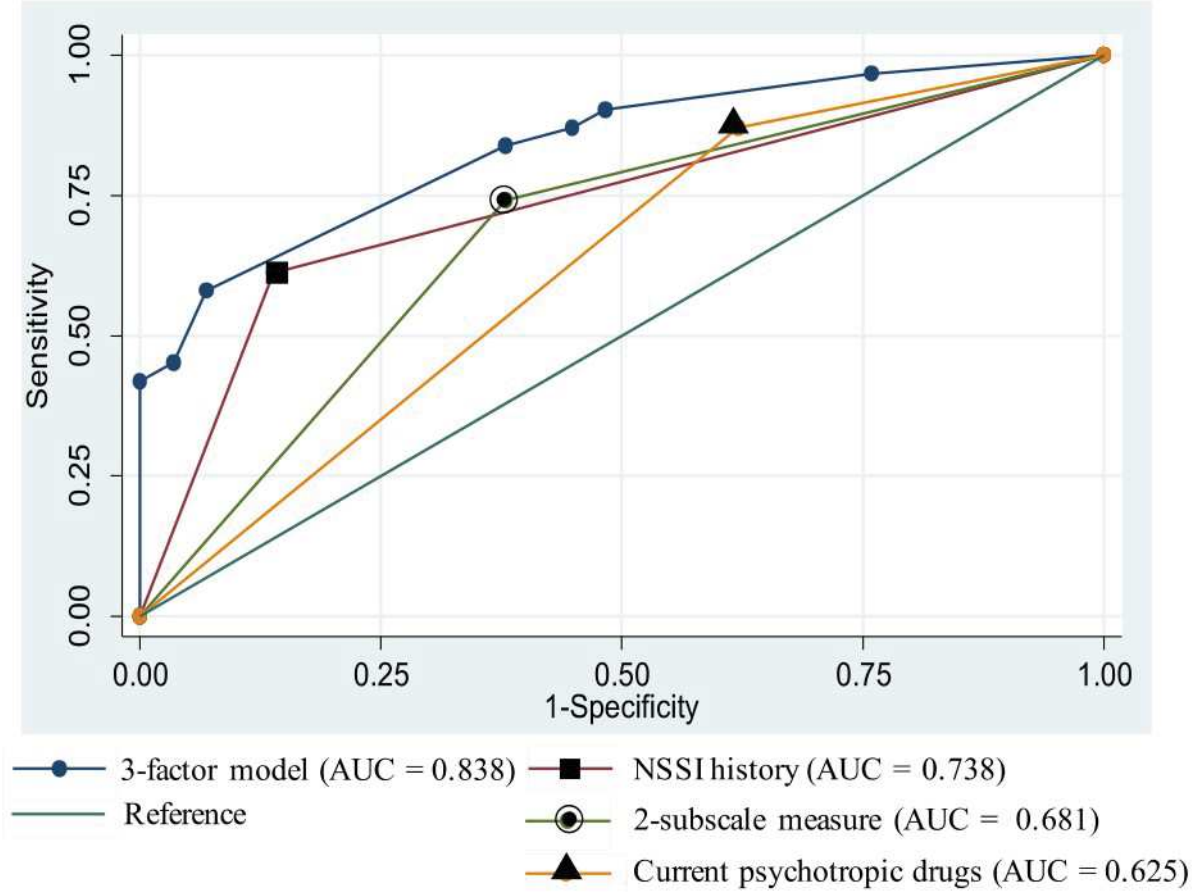
Table 4. Neuroticism and anxious attachment subscales

Neuroticism subscale	Anxious attachment subscale
<ol style="list-style-type: none">1. Does your mood often go up and down?2. Do you often “fed-up”?3. Would you call yourself a nervous person?4. Are you a worrier?5. Do you suffer from “nerves”?6. Do you often feel lonely?	<ol style="list-style-type: none">1. I worry that I will be hurt if I allow myself to become too close to others.2. I prefer not to have other people depend on me.3. I am somewhat uncomfortable being close to others.4. I find that others are reluctant to get as close as I would like.5. I worry about having others not accept me (reverse).
One point is given for a positive response.	Each item is scored on Likert’s five point scale (“not at all like me” marked 1 to “completely like me” marked 5, for a non-inverse item).

Legend for Table 4. Neuroticism and anxious attachment subscales.

The neuroticism subscale is composed of 6 items; each item is scored 0 (negative answer) or 1 (positive answer). The corresponding subscore ranges from 0 to 6. The anxious attachment scale is composed of 5 items, each item is score from 1 (not all like me) to 5 (completely like me) using a Likert's scale. The corresponding subscore ranges from 5 to 25.

Figure 1: Receiver Operating Characteristic curves of the 3-factor model and for each of the 3 factors.

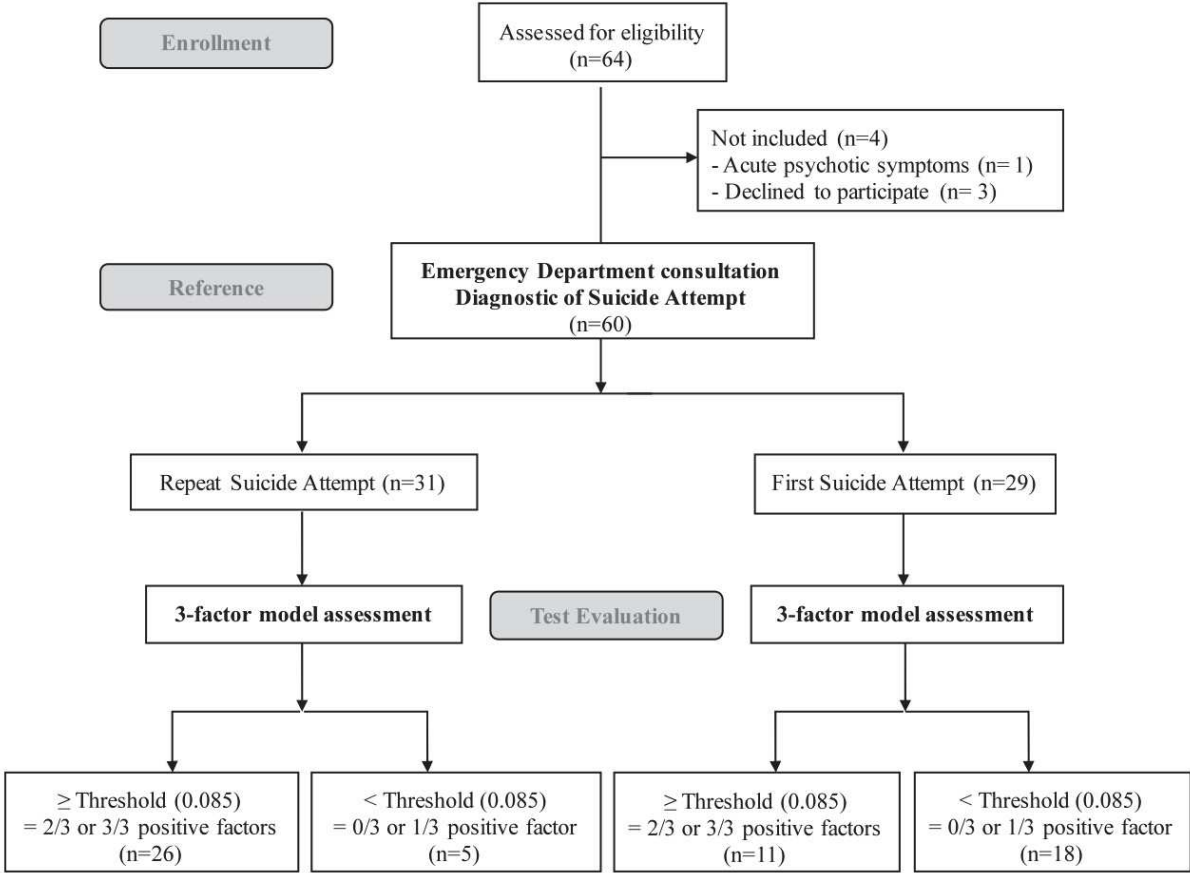


Abbreviations: AUC = Area Under the Curve; NSSI = Non-Suicidal Self-Injury

Legend for Figure 1: Receiver Operating Characteristic curves of the 3-factor model and for each of the 3 factors.

The different Receiver Operating Characteristic curves highlight a better performance of the 3-factor model, combining the NSSI history, the 2-subscale measure (neuroticism and attachment subscales) and current psychotropic drugs, compared with each of the three factors alone.

Figure 2: Flow-chart for the development of the 3-factor model.



Abbreviations: n = number of patients

Legend for Figure 2: Flow-chart for the development of the 3-factor model.

Number of patients admitted for a suicide attempt and classified among repeat or non-repeat attempters according to the 3-factor model. The model was considered positive for a threshold higher than 0.085 and corresponding to at least two positive factors out of three, whatever their combination. Amongst repeaters, 26 out of 31 were identified by the model and 5 were not. Eleven individuals out of 29 first-suicide attempters were identified as at risk to repeat suicide attempts, against 18 not at risk.

Contribution of the authors

LP designed the study, analysed and interpreted the data, drafted and critically revised the manuscript. JLQ analysed the data, and critically revised the manuscript. MD analysed and interpreted the data, drafted and critically revised the manuscript. All the three authors have read and approved the final version of the manuscript.

Funding:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments:

The authors thank the Emergency Department at the Grenoble University Hospital (CHU Grenoble Alpes), the Psychiatric Emergency Department of Alpes-Isère Hospital (CHAI de Saint Egrève) and the Clinique du Coteau (Claix) for their help in recruiting patients for the study.

Highlights

1. Clinical tools to easily and efficiently screen suicide attempt repeaters are lacking
2. Repeaters have higher neuroticism and anxious attachment than first-time attempters
3. These two parameters may predict a 4-fold higher risk of repeat suicide-attempt
4. Combined with 2 other predictors, they may constitute an efficient 13-item tool
5. This tool may help screening suicide repeaters and referring them to more adapted care

Supplementary material

Suicide attempts: A simple personality-based tool to screen vulnerability to repeated attempts

Running title: Screening tool of repeat suicide attempters

Lucie PENNEL (MD)^{1,2,3}, Jean-Louis QUESADA (MSc)⁴,
Maurice DEMATTEIS (MD, PhD)^{1,3}

¹Univ. Grenoble Alpes, F-38042 Grenoble, France

²INSERM, U1042, HP2 Laboratory, F-38042 Grenoble, France

³CHU Grenoble Alpes, Department of Addiction Medicine, F-38043 Grenoble, France

⁴CHU Grenoble Alpes, Clinical Investigation Center 1406, F-38043 Grenoble, France

The online supplementary material provides information regarding i) sociodemographic characteristics, ii) psychopathological characteristics of first-time and repeat suicide attempters iii) correlation analysis highlighting links between characteristics of the index suicide attempt and dimensions of personality, and iv) the screening threshold selected for the 3-factor model.

Supplementary Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of the sample population.

	Total Population	Men	Women	<i>p</i> value
Patients, n (%)	60	24 (40%)	36 (60%)	
Age, m (s.d.)	41.3 (11.5)	45.4 (10.8)	38.5 (11.2)	0.022
Living alone, n (%)	46 (77%)	19 (79%)	27 (75%)	0.709
Parent, n (%)	39 (65%)	19 (79%)	20 (56%)	0.060
Completed secondary education, n (%)	26 (43%)	6 (25%)	20 (56%)	0.019
Employed, n (%)	31 (52%)	11 (46%)	20 (56%)	0.460
Sickness/invalidity benefit, n (%)	15 (25%)	7 (29%)	8 (22%)	0.543
Religious convictions, n (%)	31 (52%)	12 (50%)	19 (53%)	0.833
Psychiatric antecedents, n (%)				
- Mood disorders	39 (65%)	13 (54%)	26 (72%)	0.151
- Psychotic disorders	5 (8%)	4 (17%)	1 (3%)	0.147
- Anxiety disorders	32 (53%)	14 (58%)	18 (50%)	0.526
- Substance abuse and dependence	25 (42%)	11 (46%)	14 (39%)	0.593
- Eating disorders	3 (5%)	0 (0%)	3 (8%)	0.268
- Personality disorders	28 (47%)	9 (38%)	19 (53%)	0.245
- Borderline personality	14 (23%)	2 (8%)	12 (33%)	0.031
Traumas, n (%)				
- Physical	12 (20%)	5 (21%)	7 (19%)	1.000
- Psychological	33 (55%)	11 (46%)	22 (61%)	0.244
- Sexual	11 (18%)	2 (8%)	9 (25%)	0.173
- Accidental	6 (10%)	5 (21%)	1 (3%)	0.033
Non-suicidal self-injury, n (%)	23 (38%)	8 (33%)	15 (42%)	0.594
Psychotherapy, n (%)	25 (42%)	11 (46%)	14 (39%)	0.593
Psychotropic drugs, n (%)	45 (75%)	17 (71%)	28 (78%)	0.543
First suicide attempt, n (%)	29 (48%)	14 (58%)	15 (42%)	0.206
Number of attempts, me [perc]	2 [1-4]	1 [1-3.5]	2 [1-4]	0.257
Alcohol intake, n (%)	26 (43%)	15 (63%)	11 (31%)	0.014
Family history of suicide, n (%)	28 (47%)	11 (46%)	17 (47%)	0.916
Suicidal methods, n (%)				
- Self-poisoning, phlebotomy	42 (70%)	15 (63%)	27 (75%)	0.301
- Hanging, drowning	9 (15%)	4 (17%)	5 (14%)	1.000
- Defenestration, firearms, blades	9 (15%)	5 (21%)	4 (11%)	0.462
Non-violent methods, n (%)	42 (70%)	15 (63%)	27 (75%)	0.391

Abbreviations: m = mean; me = median; n = number of subjects; [perc] = [25th-75th percentiles]; s. d. = standard deviation.

Legend for Supplementary Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of the sample population.

Characteristics of the overall population and according to gender.

Supplementary Table 2: Psychopathological characteristics of first-time and repeat suicide attempters.

	First suicide attempt (n=29)	Repeat suicide attempt (n=31)	<i>p</i> value
SIS total: Total intentionality, m (s.d.)	16.7 (6.16)	15.4 (5.99)	0.421
SIS F1: Conception of the act, me [perc]	10 [6-11]	10 [5-12]	0.934
SIS F2: Preparation of the suicide attempt, me [perc]	1 [0-4]	2 [0-2]	0.529
SIS F3: Precautions against the discovery, m (s.d.)	3.48 (1.92)	3.00 (1.90)	0.332
SIS F4: Looking for external assistance, m (s.d.)	2.28 (1.49)	2.48 (1.50)	0.592
RRRS total: Total lethality, m (s.d.)	43.0 (6.82)	41.3 (7.59)	0.348
RRRS F1: Objective medical severity, me [perc]	7 [6-8]	6 [6-10]	0.898
RRRS F2: Objective circumstances of the act, me [perc]	9 [7-9]	9 [8-9]	0.197
RRRS F3: Discovery circumstances, m (s.d.)	6.10 (1.80)	6.68 (1.66)	0.204
HAM-A total: Total anxiety, m (s.d.)	22.4 (13.9)	21.5 (10.5)	0.786
HAM-A AP: Psychic anxiety, me [perc]	15 [9-21]	13 [9-17]	0.458
HAM-A AS: Somatic anxiety, me [perc]	5 [2-14]	8 [4-12]	0.640
HAM-D total: Depression, m (s.d.)	23.7 (7.01)	23.5 (6.64)	0.906
HAM-D SS: Sub-scale of depression, me [perc]	9 [7-13]	11 [8-12]	0.882
EPQR-AP: Psychoticism, m (s.d.)	1.97 (1.30)	1.55 (1.06)	0.179
EPQR-AN: Neuroticism, me [perc]	4 [3-6]	5 [5-6]	0.029
EPQR-AE: Extraversion, m (s.d.)	3.72 (1.87)	3.61 (1.78)	0.814
EPQR-AL: Lie, m (s.d.)	4.14 (1.55)	3.84 (1.77)	0.491
BIS-11 total: Total impulsivity, m (s.d.)	67.9 (9.28)	72.3 (10.3)	0.089
BIS-11 IA: Attentional impulsivity, m (s.d.)	17.9 (3.45)	19.7 (3.57)	0.059
BIS-11 IM: Motor impulsivity, m (s.d.)	22.4 (4.97)	24.4 (5.04)	0.120
BIS-11 DP: Difficulty of planning, m (s.d.)	27.1 (4.18)	28.2 (4.49)	0.349
BPAQ total: Total aggressivity, m (s.d.)	72.7 (19.6)	80.7 (16.3)	0.086
BPAQ AP: Physical aggressivity, me [perc]	16 [11-23]	18 [16-26]	0.078
BPAQ AV: Verbal aggressivity, m (s.d.)	15.0 (4.69)	14.8 (4.47)	0.915
BPAQ C: Anger aggressivity, m (s.d.)	20.3 (5.82)	22.2 (5.71)	0.203
BPAQ H: Hostility aggressivity, m (s.d.)	19.7 (6.45)	22.4 (6.10)	0.110
RSQ-E: Avoiding attachment, m (s.d.)	25.7 (5.05)	26.3 (4.21)	0.619
RSQ-A: Anxious attachment, m (s.d.)	13.1 (4.00)	16.1 (4.72)	0.012
RSQ-S: Secure attachment, m (s.d.)	18.4 (3.04)	17.4 (3.32)	0.247

Abbreviations: BIS-11 = Barratt Impulsiveness Scale; BPAQ = Buss-Perry's Aggression Questionnaire; EPQR-A = Eysenck Personality Questionnaire Revised, Abbreviated version subscales; HAM-A = Hamilton Rating Scale for Anxiety; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; m = mean; me = median; n = number of subjects; [perc] = [25th-75th percentiles]; RSQ = Relationship Scales Questionnaire; RRRS = Risk-Rescue Rating Scale; s.d. = standard deviation; SIS = Suicidal Intent Scale

Legend for Supplementary Table 2: Psychopathological characteristics of first-time and repeat suicide attempters.

First-time and repeat suicide attempters were compared for psychopathological characteristics.

Supplementary Table 3: Correlations between dimensions of personality and intentionality/lethality of the index suicide attempt.

	EPQR- AP		EPQR-AN	<i>p</i>	EPQR-AE	<i>p</i>	EPQR-AL	<i>p</i>
Total SIS	0.02	0.873	- 0.27	0.038	- 0.33	0.011	0.14	0.292
SIS F1: Conception of the act	0.10	0.433	- 0.16	0.221	- 0.19	0.136	0.07	0.570
SIS F2: Preparation of the suicide attempt	0.11	0.415	- 0.12	0.355	- 0.28	0.033	- 0.04	0.759
SIS F3: Precautions against the discovery	- 0.07	0.590	- 0.08	0.544	- 0.15	0.241	0.09	0.484
SIS F4: Looking for external assistance	- 0.16	0.234	- 0.11	0.416	- 0.18	0.172	0.19	0.150
Total RRRS	0.07	0.621	- 0.11	0.401	- 0.08	0.561	0.02	0.899
RRRS F1: Objective medical severity	0.23	0.073	- 0.04	0.783	0.11	0.394	- 0.19	0.152
RRRS F2: Objective circumstances of the act	- 0.14	0.294	0.11	0.393	0.20	0.130	- 0.08	0.528
RRRS F3: Discovery circumstances	0.21	0.116	0.11	0.415	0.10	0.461	- 0.27	0.039

Abbreviations: EPQR-AP, N, E, L = Eysenck Personality Questionnaire Revised, Abbreviated version, Psychoticism, Neuroticism, Extraversion, Lie subscales; RRRS = Risk-Rescue Rating Scale; SIS = Suicidal Intent Scale

Legend for Supplementary Table 3: Correlations between dimensions of personality and intentionality/lethality of the index suicide attempt.

Correlation analyses were conducted to find potential links between the intentionality and the lethality of the index suicide attempt and dimensions of personality.

Supplementary Table 4: Performance of the screening 3-factor model.

Threshold for sensitivity \geq 80%	Corresponding		Patients at risk of RSA detected by the model	Positive (1) and negative (0) factor corresponding						
	Sensitivity	Specificity		2-Subscale measure	Current psychotropic drugs	NSSI history				
< 0.085	83.9	62.1	Negative	0	0	0	negative 3 factors			
				0	1	0	positive drugs			
				1	0	0	positive 2-subscale measure			
				0	0	1	positive NSSI			
			≥ 0.085	83.9	62.1	Positive	1	1	0	positive 2-subscale measure + drugs
							0	1	1	positive drugs + NSSI
							1	0	1	positive 2-subscale measure + NSSI
							1	1	1	positive 3 factors

Abbreviations: NSSI = Non-Suicidal Self-Injury; RSA = Repeat Suicide Attempt

Legend for Supplementary Table 4: Performance of the screening 3-factor model.

Different thresholds were tested to select a sensitivity higher than 80% with a good specificity. The threshold of 0.085 was selected (83.9% sensitivity and 62.1% specificity) and corresponded to the positivity of at least two factors out of three, whatever their combination.

Ces deux premières études nous ont donc permis d'identifier :

- Parmi les suicidés, un phénotype particulier marqué par une appétence croisée pour l'alcool et les médicaments, et un certain type de comportement auto-agressif
- Parmi les suicidants qui répètent les TS, un mode de fonctionnement caractérisé par une instabilité émotionnelle et la prédominance d'émotions négatives, associé à un trouble de l'attachement marqué par la difficulté à pouvoir compter sur soi et sur les autres.

Les études suivantes ont permis d'appréhender les conduites suicidaires à partir de populations présentant des surconsommations médicamenteuses, afin d'aborder la problématique d'un point de vue addictologique.

L'article 3 a permis de révéler une fréquence de surconsommation de médicaments de l'ordre de 7%, ces patients surconsommateurs se caractérisant par des comportements addictifs vis à vis des médicaments plus importants, comparés aux patients sans surconsommation. Les patients ayant un antécédent de surconsommation à visée suicidaire, avaient moins de critères d'addiction médicamenteuse et n'avaient pas répété les surconsommations. Envisager de surconsommer constituait le meilleur facteur prédictif de surconsommation.

Article 3 (en préparation) : Pennel L, Girard M, Dematteis M. Id concipio, id efficio : quand la pensée prédit le risque d'abus médicamenteux

Id concipio, Id efficio
Quand la pensée prédit
le risque d'abus médicamenteux

Lucie PENNEL (MD)^{1,2,3}, Marion GIRARD (PharmD), Maurice DEMATTEIS (MD, PhD)^{1,3}

¹Univ. Grenoble Alpes, Faculty of Medicine, Grenoble, F-38042, France

²INSERM U1042, HP2 Laboratory, Grenoble F-38042, France

³CHU Grenoble Alpes, Department of Addiction Medicine, Grenoble F-38043, France

RÉSUMÉ

Contexte : En France les médicaments représentent les produits les plus consommés après le tabac et l'alcool. Mais la dépendance est peu recherchée et les abus rarement identifiés. Dépister les surconsommations permettrait de prévenir les risques d'intoxication et de décès, notamment par suicide.

Objectif : Identifier des caractéristiques épidémiologiques, psychiatriques et d'addiction spécifiques des patients réalisant 1) des surconsommations médicamenteuses quelle que soit la motivation, 2) des surconsommations à visée suicidaire, et proposer un modèle de compréhension et de dépistage du risque de surconsommation.

Méthode : Cette étude rétrospective transversale menée sur 599 patients majeurs prenant un traitement chronique, a été réalisée par auto-questionnaires distribués dans 27 pharmacies et 6 cabinets médicaux. Les caractéristiques épidémiologiques, psychiatriques, addictologiques et les modalités de consommation des médicaments ont été évaluées. L'ensemble des sujets ont été comparés en fonction de la présence ou pas d'un épisode de surconsommation, puis les sujets ayant surconsommé ont été comparés en fonction de la présence ou non d'une motivation suicidaire. Les facteurs discriminants ont été testés sur des analyses de régression logistique uni et multivariées.

Résultats : Près de 7% des patients avaient surconsommé. Ces patients étaient plus jeunes, célibataires, en invalidité, souffraient plus d'addictions, de troubles anxieux et dépressifs, avaient un traitement psychotrope plus fréquent et conséquent, et exprimaient une relation plus addictive aux médicaments (peur de manquer, nomadisme, lieux de stockage multiples et besoin du médicament à proximité, usage compulsif d'anxiolytiques). Les patients ayant réalisé des surconsommations suicidaires étaient plus âgés, avaient plus de médicaments prescrits, notamment à visée somatique, présentaient moins de comportements addictifs vis à vis des médicaments, et n'avaient pas répété les surconsommations. Les facteurs de risque de surconsommation quelle que soit la motivation, étaient l'âge, le célibat, les antécédents psychiatriques, un traitement psychotrope, une co-addiction alcool-tabac et une relation addictive aux médicaments. Avoir « envisagé une surconsommation » est apparu comme le facteur le plus prédictif, permettant de dépister les sujets ayant surconsommé avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 96.8%.

Conclusion : Les surconsommations sont fréquentes quels que soient les médicaments. Identifier les pratiques et les motivations de surconsommation permettraient de proposer des soins adaptés et une prévention ciblée. Les résultats devront être confirmés sur de plus larges effectives, dans des études prospectives et randomisées.

Mots clés : surconsommation médicamenteuse, addiction, tentative de suicide, facteur de risque, profil de vulnérabilité, dépistage

Abréviations

BZD = benzodiazépine

TS = tentative de suicide

IMV = intoxication médicamenteuse volontaire

INTRODUCTION

En France, les médicaments psychotropes représentent les produits les plus consommés après le tabac et l'alcool. Il y aurait parmi les 18-75 ans 2.4 millions d'usagers quotidiens, 3.8 millions d'usagers réguliers, 11 millions d'usagers dans l'année et 16 millions d'expérimentateurs (INSERM, 2012 ; OFDT, 2015).

La France a occupé la 4^{ème} place parmi les pays européens à plus forte consommation entre 2002 et 2009 (INSERM, 2012). La prévalence des consommations de médicaments psychotropes a légèrement augmenté entre 2005 et 2010. Même si l'usage apparaît stable au cours de la vie, l'usage au cours de l'année est passé de 14,5% à 17,6%, les anxiolytiques et les hypnotiques ayant augmenté de 11,9% à 14,2%. (Beck et al., 2014). Malgré une augmentation de cet usage, les enquêtes les plus récentes donnent peu d'indications sur le contexte et les motivations de consommation, et encore moins du mésusage des médicaments (Beck et al., 2014). La prévalence de la dépendance aux psychotropes en France n'est pas connue et aucune donnée n'existe en population générale (INSERM, 2012). Des estimations indirectes évaluent la dépendance à 1-2% dans les populations nord-américaines. En France un patient sur deux, suivi en médecine générale pour des troubles psychiatriques, serait dépendant aux benzodiazépines (BZD) (INSERM, 2012). Quant aux abus médicamenteux, ils sont peu identifiés. L'expertise INSERM souligne qu'il y aurait une association forte entre mésusage de médicaments psychotropes et conduites suicidaires, mais que les études post-mortem suggèrent que cette association serait plus accidentelle qu'intentionnelle. D'autre part l'usage serait rarement distingué du mésusage, lui-même étant exceptionnellement défini. Or un certain nombre de tentatives de suicide (TS) par intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) admises aux urgences et dont l'intentionnalité suicidaire est absente ou fluctuante seraient en fait des abus médicamenteux. Or ce diagnostic n'est jamais évoqué et ces passages à l'acte sont régulièrement classés parmi les conduites suicidaires.

En effet d'après les enquêtes épidémiologiques, plus de 80% des TS hospitalisées sont effectuées par intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) (Chan-Chee et Jezewski-Serri, 2011 ; Nock et al., 2006 ; Hawton et al., 2009 ; Andover et al., 2010). Mis à part le Royaume-Uni où les analgésiques non opioïdes (paracétamol principalement) sont les molécules les plus utilisées dans les IMV (Camidge et al., 2003 ; Lamprecht et al., 2005 ; Prescott et al., 2009), dans les autres pays ce sont les psychotropes et plus particulièrement les BZD et les antidépresseurs (Mauri et al., 2005 ; Mateos Rodriguez et al., 2007 ; Hovda et al., 2008).

En France, 76% des IMV sont réalisées avec des anxiolytiques et hypnotiques (91% de BZD), 14% avec des antidépresseurs et 10% avec des neuroleptiques (Chan Chee et Jezewski-Serra, 2011; Mouquet et Bellamy, 2006). A noter cependant une évolution considérable des consommations et du mésusage des morphiniques de paliers 2 et 3, notamment depuis 2007 en France (ANSM, 2013 ; ANSM, 2012), ce qui

risque de faire évoluer les données épidémiologiques concernant les IMV, ainsi que le risque de mortalité des IMV en cas d'overdose BZD-morphinique associés.

Par ailleurs, si la mortalité par suicide a diminué, les TS tendent à augmenter. Il y aurait 290 000 TS par an (Mouquet et Bellamy, 2006) et 40% des IMV seraient associées à l'alcool. La prévalence des TS apparaît variable en fonction des études et certaines mettent en évidence une sous-estimation majeure du phénomène. Parmi les personnes interrogées ayant fait une TS au cours des 12 derniers mois, 58% n'avaient pas été hospitalisées (Michel et al., 2007), et les psychotropes proviendraient de leurs prescriptions ou de celles destinées à un proche (Lamprecht et al., 2005 ; Mauri et al., 2005 ; Tournier et al., 2009 ; Coben et al., 2010 ; Vlad et al., 2011). Enfin, l'intrication de différentes motivations exprimées par les patients lors des IMV, dont l'intentionnalité suicidaire, montrent à quel point cette question est complexe. La distinction entre parasuicides (Kreitman, 1977) et comportements suicidaires est tellement difficile à déterminer concernant les IMV que certaines institutions comme le National Institute for Health and Care Excellence considère avant tout le comportement d'auto-agression ou « self-harm », qu'il y ait ou pas une intention suicidaire, pour décliner les recommandations de prise en charge (NICE, 2004 ; 2012). Cependant la dynamique addictive des comportements suicidaires, notamment répétés, n'est pas directement abordée, excepté dans certaines études récentes (Blasco-Fontecilla, 2014 ; 2016). Par contre, de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la récurrence, et ont montré : i) que les personnes ayant déjà réalisé une première IMV sont plus à risque de reproduire leur geste (Owens et al., 2002 ; Mauri et al., 2005 ; Bjornaas et al., 2010), ii) que chaque TS augmenterait le risque de décès par 32% (Leon et al., 1990), quelle que soit la méthode utilisée et l'intentionnalité (Andover et Gibb, 2010), et iii) que la TS reste le facteur le plus prédictif de suicide (Hawton et Van Heeringen, 2009).

L'objectif de cette étude était d'identifier des caractéristiques épidémiologiques, psychiatriques et d'addiction spécifiques 1) des surconsommations médicamenteuses quelle que soit la motivation, 2) des surconsommations à visée suicidaire, et proposer un modèle de compréhension et de dépistage des surconsommations.

METHODE

Population étudiée

Cette étude s'adressait à des patients reçus en officine. Ils étaient inclus s'ils avaient plus de 18 ans et venaient pour la délivrance d'un traitement pris de façon chronique, quel qu'il soit. Un traitement était considéré comme chronique quand il était prescrit pour soulager un état pathologique sans possibilité de guérison définitive ou sur une période supérieure à 6 mois.

L'objectif était de caractériser les surconsommations de tous types de médicaments pris de façon prolongée, et pas uniquement des psychotropes. En effet la prise d'un traitement par psychotropes au long cours, en particulier les benzodiazépines, a déjà été identifié comme étant à risque d'IMV (Misson et al., 2010 ; Sarrazin, 2013).

Les patients n'étaient pas inclus s'ils présentaient des troubles cognitifs et/ou la présence d'un état pathologique ou d'un effet indésirable ne permettant pas le remplissage du questionnaire.

Le nombre de sujets à inclure a été estimé à 300. Il a été calculé à partir de la prévalence des IMV dans la population générale en prenant en compte la sous-estimation du phénomène. Si l'on considère que ces surconsommations s'inscrivent dans le continuum des addictions, les conduites addictives médicamenteuses aux anxiolytiques, hypnotiques et analgésiques ont été estimées à 9% des consommateurs (Anthony et al., 1994).

Outil d'évaluation

L'étude a été réalisée à partir d'un auto-questionnaire qui devait évaluer différents paramètres. Hormis les données sociodémographiques, ce questionnaire devait permettre de caractériser les patients sur le plan addictologique (consommation d'alcool, dépendance au tabac) et des antécédents de traitement psychiatrique concernant les troubles anxieux et dépressifs. Il devait fournir des indications sur les pratiques d'utilisation, stockage, accumulation et consommation des médicaments. Parallèlement, certaines dimensions caractéristiques de conduite addictive vis à vis des médicaments ont été évaluées comme les compulsions et la peur de manquer.

Le questionnaire a été construit et adapté à l'aide d'outils diagnostiques validés et utilisés en pratique courante.

Le questionnaire AUDIT-c (Alcohol Use Disorders Identification Test) et le test de Fagerström simplifié ont été utilisés pour évaluer respectivement la consommation d'alcool (Saunders et al., 1993 ; Gache et al., 2005) et la dépendance au tabac (Heatherton, 1991 ; Fagerström, 2012).

L'évaluation psychiatrique regroupait les antécédents de troubles anxieux et dépressifs, leur récurrence, les antécédents de surconsommations médicamenteuses et l'évaluation de l'intentionnalité suicidaire à travers l'item « pour mettre fin à sa vie » dans la partie explorant les motivations de surconsommation.

Le questionnaire DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire (Van Strien, et al., 1986)) et le POMI (Prescription Opioid Misuse Index, (Knisely et al., 2008)) ont été adaptés et utilisés pour évaluer les compulsions médicamenteuses, l'Echelle Cognitive d'Attachement aux BZD (ECAB, (Pelissolo et Naja, 1996) a permis d'évaluer la peur de manquer. L'accumulation a été évaluée à partir de questions ciblant la quantité journalière de médicaments prescrits et le nombre total de boîtes pour chaque médicament, la dispersion au domicile et à l'extérieur, et l'avenir des médicaments utilisés ou périmés. L'auto-

questionnaire a été testé chez vingt patients avant d'être distribué. Les questionnaires incomplets n'étaient pas analysés.

Procédure

Les patients ont été recrutés dans les pharmacies et cabinets médicaux de quatre départements (Drôme, Isère, Loire, Rhône) du 1^{er} décembre 2013 au 30 avril 2014. Au total, 27 officines et 6 cabinets médicaux ont distribué les questionnaires. Chaque professionnel ayant accepté de participer à l'étude avait donné son consentement par écrit après avoir reçu au préalable une information et un document récapitulatif de l'étude. Les questionnaires ont été distribués sans distinction de patient ou de traitement, après information et recueil du consentement des sujets. Les questionnaires ont été remplis au domicile des patients puis rapportés dans une enveloppe anonyme et déposés dans une urne.

Analyses statistiques

Les données quantitatives et qualitatives sont exprimées respectivement en moyenne et écart-type, et en nombre et pourcentage. Deux groupes ont été comparés : les patients « à risque » d'IMV et les patients normo-consommateurs. Les patients étaient considérés à risque lorsqu'ils avaient mentionné au moins un épisode de surconsommation médicamenteuse quelle que soit la motivation. Les comparaisons des variables qualitatives ont été effectuées à l'aide du test du Chi2 remplacé par le test exact de Fisher en cas d'effectifs inférieurs à 5. Les variables quantitatives ont été analysées à l'aide du test t de Student, remplacé par le test de Mann Whitney en cas d'inhomogénéité des variances. Des analyses de régressions logistiques uni et multivariées ont permis de tester les facteurs de risque de surconsommation médicamenteuse. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 0,05. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS version 20.

RÉSULTATS

Description de l'ensemble de la population

Sur 1500 auto-questionnaires distribués, 636 ont été retournés (42,4%), et 599 analysés. Les 37 questionnaires manquants dans l'analyse n'ont pas pu être exploités en raison de défauts de remplissage ne permettant pas une analyse correcte du risque de surconsommation médicamenteuse : items non renseignés, absence de traitement chronique, méthode contraceptive comme seul traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 67 ans, les deux tiers ayant plus de 65 ans, et 59% étaient des femmes (Tableau 1). Les deux tiers étaient en couple, 70% étaient retraités et un sur cinq en activité professionnelle. Quasiment un patient sur deux avait déjà été traité pour un épisode anxieux et/ou

dépressif et un sur cinq présentait une consommation dangereuse d'alcool (score à l'AUDIT-c ≥ 4 pour les femmes et 5 pour les hommes) et/ou une dépendance modérée à forte au tabac (score au test de Fagerström ≥ 2) au tabac. Leur prescription comprenait en moyenne 5 médicaments, plus de la moitié avaient une polymédication, et un tiers avaient au moins un psychotrope (Tableau 2). Un patient sur six signalait un surplus de médicaments, 40% témoignaient avoir peur d'en manquer, et 68% le besoin d'en avoir sur soi, avec environ 2% de nomadisme médical exprimé. Les médicaments étaient stockés quasiment neuf fois sur dix au domicile et une fois sur dix dans un sac à proximité. Dans 76% des cas les médicaments périmés ou inutilisés étaient ramenés à la pharmacie et 10% étaient conservés au domicile. Un patient sur quatre témoignait d'une relation compulsive aux médicaments, pour gérer des émotions et/ou pour dormir. Un sur dix avait déjà envisagé de prendre plus que ce qui était prescrit, principalement pour dormir, ne pas souffrir ou pour mourir, 2% ayant exprimé plusieurs motivations en même temps, et 7% témoignaient en avoir déjà surconsommé.

Comparaison des patients avec et sans antécédent de surconsommation médicamenteuse

Comparés aux patients sans surconsommation médicamenteuse, les patients à risque étaient plus jeunes (moyenne de 58 ans), la moitié ayant entre 25 et 45 ans (Tableau 1). Ils étaient plus souvent célibataires et en activité professionnelle, et environ 10% des surconsommateurs travaillaient dans les métiers de la santé, de l'action sociale, du commerce, 7,5% dans l'enseignement et 5% dans les matériaux, BTP et gestion (Figure 1 et 2).

Parmi les patients inactifs ils étaient proportionnellement plus nombreux à être en invalidité et au chômage par rapport aux normo-consommateurs (Tableau 1). Ils souffraient davantage d'addiction, en particulier au tabac et l'associaient plus fréquemment à l'alcool que les patients qui n'avaient jamais surconsommé. Quasiment neuf sur dix ont été traités pour au moins un épisode anxieux et/ou dépressif, et témoignaient d'épisodes plus nombreux, alors que moins d'un sur deux normo-consommateurs avaient un antécédent psychiatrique. Les 2/3 des prescriptions des patients à risque mentionnaient des psychotropes contre 1/3 pour les normo-consommateurs, avec un nombre de psychotropes par prescription en moyenne plus élevé. Plus d'un sur deux évoquaient la peur de manquer de médicaments et 7,5% un nomadisme médical et officinal. Ils avaient davantage de lieux de stockage des médicaments, et les stockaient deux fois plus fréquemment dans leur sac à main ou à dos, un peu moins souvent au domicile. Plus de la moitié témoignaient de compulsions médicamenteuses, que ce soit pour dormir ou pour gérer leurs émotions, voire les deux en même temps. Quasiment un consommateur sur deux utilisait de façon compulsive des anxiolytiques, et un sur dix témoignaient utiliser des antidépresseurs et/ou hypnotiques (Figure 3). Tous les patients ayant surconsommé avaient déjà envisagé auparavant de prendre plus que ce qui était prescrit, plus souvent pour ne pas souffrir, puis pour mourir et dormir (Figure 4), 22% évoquant plusieurs

motivations. Ces surconsommations auraient été « réfléchies » pour 58% des patients, alors que 35% les décrivaient comme impulsives. Parmi les normo-consommateurs, 18% y avaient déjà pensé, plus souvent pour mourir, puis pour ne pas souffrir et dormir.

Comparaison des patients ayant des antécédents de surconsommation avec et sans intentionnalité suicidaire

Les patients ayant surconsommé à visée suicidaire avaient une moyenne d'âge de 59 ans, 60% étaient des femmes (Tableau 3). Par comparaison aux surconsommateurs non suicidaires, ils étaient moins actifs professionnellement, et avaient tendance à avoir plus de médicaments prescrits (en moyenne 6 par ordonnance), et une polymédication plus fréquente (3/4). Malgré un nombre de traitements prescrits supérieurs, le nombre et la fréquence des traitements psychotropes étaient similaires, ce qui signifie que ces patients avaient davantage de traitements somatiques.

Ils exprimaient moins souvent la peur de manquer de médicaments, les surconsommations étaient moins motivées par le souhait de dormir ou de moins souffrir et elles étaient moins nombreuses, avec une moyenne inférieure à deux pour les suicidaires contre plus de quatre pour les non-suicidaires. Aucun ne témoignait de nomadisme médical. Aucune différence n'a été mise en évidence concernant les antécédents d'addiction, de troubles psychiatriques, d'impulsivité ou de préméditation lors des surconsommations.

Facteurs de risque de surconsommation médicamenteuse

Dans cette population prenant un traitement au long cours quel qu'il soit, certains facteurs socio-démographiques ont été identifiés comme étant à risque de surconsommation médicamenteuse (Tableau 4) : l'âge, notamment entre 25 et 44 ans, le célibat et l'activité professionnelle. Certains facteurs psychiatriques ont été mis en évidence, tels que la prescription de psychotropes, les antécédents de traitements pour un trouble anxieux et/ou dépressif. Enfin des facteurs addictologiques ont été identifiés comme les co-addictions alcool-tabac, et certains comportements vis à vis des médicaments comme la peur de manquer, le nombre de lieux de stockage, le nomadisme médical et officinal et la relation compulsive aux médicaments. Après ajustement du modèle, le risque de surconsommation médicamenteuse était augmenté par 5 en cas de troubles psychiatriques anxieux et ou dépressifs, par 4 en cas de co-addiction alcool et/ou tabac, par 3,6 en situation de célibat. L'utilisation des médicaments de façon compulsive, pour gérer ses émotions ou en cas d'insomnie, augmentait par plus de 2 le risque de surconsommation et la multiplication des lieux de stockage était aussi un indicateur.

Le fait d'avoir « envisagé une surconsommation » constituait un facteur qui n'a pas pu être testé dans les analyses de régression logistique en raison de sa présence à 100% dans le groupe à risque, la proportion

de faux-positifs étant de 3,2% et de faux négatifs de 0. A lui seul, ce paramètre permettait d'identifier les patients surconsommateurs avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 96.8%, soit 58 patients sur l'échantillon total (9.7%).

DISCUSSION

Les abus de médicaments sont peu identifiés, pourtant dépister les surconsommations permettrait de prévenir les risques d'intoxication et de décès, notamment par suicide.

Parmi les 599 patients prenant un traitement chronique, un sur dix avait déjà envisagé de prendre plus que ce qui était prescrit, et 7% en avaient déjà surconsommé. Ces patients étaient plus jeunes, célibataires, en invalidité, souffraient plus d'addictions et de troubles psychiatriques, et exprimaient une relation plus addictive aux médicaments. Les surconsommations étaient réalisées pour ne pas souffrir, mourir et/ou dormir, une fois sur trois de façon impulsive. Les patients ayant réalisé des surconsommations suicidaires étaient plus âgés, avaient plus de médicaments prescrits, notamment somatiques, présentaient moins de comportements addictifs vis à vis des médicaments, et n'avaient pas répété les surconsommations. Parmi les facteurs de risque de surconsommation, le fait d'avoir « envisagé une surconsommation » serait le facteur le plus prédictif et permettrait de dépister les patients à risque avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 96.8%.

Description de l'ensemble de la population et analyse des pratiques médicamenteuses

L'âge, la prédominance féminine et les troubles psychiatriques de ces patients sous traitement chronique sont concordants avec les données de la littérature qui montrent une augmentation exponentielle de la consommation de médicaments après 60 ans, avec 56% des dépenses de santé destinées aux femmes, principalement en santé mentale et troubles musculo-squelettiques notamment algiques (OECD, 2016). En France, si les consommations de toutes les classes de médicaments augmentent avec l'âge, puis diminuent ou se stabilisent après 64 ans, les consommations chroniques sont nettement plus importantes parmi les personnes âgées (Beck et al., 2014). La polymédication et le nombre de médicaments quelle que soit la spécialité, seraient corrélés au nombre de psychotropes (Le Moigne, 2004). La consommation des médicaments psychotropes concernerait un quart des assurés sociaux (Lecadet et al., 2003), et 40% des patients recevant des psychotropes auraient entre 45 et 55 ans et plus de 75 ans (Le Moigne, 2004). Dans notre étude, la prévalence des patients dépendants au tabac est en adéquation avec les données de la littérature, puisque le tabagisme toucherait 10% des 18-75 ans (OFDT, 2015), la prévalence diminuant à 6% après 75 ans. Comparativement, l'addiction à l'alcool semblait sous-estimée. En effet,

17% des 65-74 ans auraient une consommation chronique ou dépendante (Debout et al., 2007), 75% des retraités consommeraient de l'alcool quotidiennement dont 1/3 auraient une consommation à risque (Debout et al., 2007). La prédominance féminine de notre population d'étude peut expliquer une sous-représentation des problèmes d'alcool, les trois quarts des consommateurs quotidiens d'alcool étant des hommes, 15% des hommes auraient une consommation chronique ou de dépendance, contre 6% des femmes.

Par ailleurs, prendre des médicaments pour palier à des problèmes de « souffrance psychique » réels ou identifiés comme tels par les patients ou les professionnels, est plus fréquent chez les femmes (Beck et Maillochon, 2012). Elles ne présenteraient pas objectivement plus de troubles psychiques, mais requalifieraient plus souvent les problèmes liés aux conditions de vie ou aux difficultés relationnelles et familiales en termes de difficultés psychiques (Le Moigne, 2003).

D'autre part, la fréquence du nomadisme apparaissait relativement élevée dans notre population. D'après une enquête de l'Assurance Maladie (2001), le nomadisme médical non justifié concernerait 0,5% des assurés, majoritairement des femmes, entre 40 et 50 ans, principalement des patients suspects de fibromyalgie et de troubles somatoformes (CANAM, 2001). Cependant les critères de nomadisme de cette étude sélectionnaient des pratiques spécifiques et relativement sévères, cette étude identifiant parallèlement 18% de patients « infidèles » à leur médecin généraliste.

Enfin sur l'ensemble de la population d'étude, 40% exprimaient la peur de manquer de médicaments, 68% le besoin d'en avoir sur soi, et 1 sur 4 témoignait d'un usage compulsif. D'après ces résultats, la relation addictive aux médicaments ne serait donc pas spécifique des psychotropes puisqu'ils n'étaient prescrits que chez un tiers des patients. En France, il n'existe aucune donnée sur la prévalence et les pratiques concernant les addictions médicamenteuses en population générale. Seules certaines enquêtes sur les psychotropes avaient mis en évidence que leurs prescriptions pouvaient être motivées par un faisceau d'indications telles que « faire face », gérer des conflits, « rester dans la course, rester à flots » (Haxaire, 2002), augmenter ses performances (Ngoundo-Mbongue et al., 2005) accompagner les maladies somatiques ou gérer la « souffrance psychique » ainsi que les troubles du sommeil (INSERM, 2012). Les différents comportements identifiés dans notre étude et témoignant d'une relation addictive aux médicaments, dont les deux tiers sont à visée somatique, confirment que ce n'est pas le produit qui signe l'addiction, mais bien l'usage qui en est fait.

Comparaison des patients avec et sans antécédents de surconsommation médicamenteuse

Hormis un âge plus élevé, les patients à risque d'IMV, c'est à dire ayant surconsommé, présentaient des caractéristiques socio-démographiques, psychiatriques et addictologiques semblables aux patients réalisant des TS par IMV (Brezo et al., 2008 ; Groholt and Ekeberg, 2009 ; Scoliers et al., 2009 ; Chan-

Chee et Jezewski-Serra, 2011 ; Monnin et al., 2012). Le recrutement, basé sur la prise d'un traitement chronique, a sélectionné des patients polymédiqués, suivis pour des pathologies chroniques souvent somatiques, et donc plus âgés. Les catégories socio-professionnelles de notre population correspondaient à celles préalablement identifiées chez les sujets présentant un mésusage de psychotropes (INSERM, 2012), les ouvriers, les employés et les professions intermédiaires consommant plus de psychotropes que les cadres (Beck et al., 2014).

Les psychotropes, prescrits en fréquence et en nombre élevés, est un facteur de risque connu d'IMV voire de suicide, car ils reflètent une certaine vulnérabilité psychiatrique et que leur prescription sur ordonnance les rend facilement accessibles (Misson et al., 2010 ; Steeg et al., 2012).

La surreprésentation des co-addictions tabac-alcool associées aux comportements témoignant d'une relation addictive aux médicaments, ainsi que les surconsommations réalisées pour ne pas souffrir, dormir ou mourir, témoignent d'une conduite addictive sévère émaillée de passages à l'acte de type « binge drugging » ou « cuite médicamenteuse » (Menecier et al., 2012).

La fréquence des troubles anxieux et dépressifs chez ces patients et l'importance des motivations hypnotiques et antalgiques de ces abus médicamenteux répétés soulignent l'importance du dépistage et de la prise en charge de l'anxiété, des troubles du sommeil et de la douleur chez les patients ayant une problématique addictive sévère (Avery et al., 2016 ; Dematteis et Pennel, 2016 (a) ; Peles et al., 2009). Les BZD sont avec les opiacés les médicaments les plus souvent identifiés sur les ordonnances falsifiées. Cette association confirme le potentiel de mésusage de ces produits (Lapeyre-Mestre et al., 1997), mais traduit surtout un défaut de dépistage et de soins adaptés à cette co-occurrence anxiété-douleur.

Comparaison des patients ayant des antécédents de surconsommation avec et sans intentionnalité suicidaire

Parmi ces patients suicidaires, aucun n'avait moins de 45 ans. Ils avaient davantage de traitements somatiques prescrits, présentaient moins de caractéristiques addictives vis à vis des médicaments, avec un nombre de surconsommations plus faible, inférieur à deux. Or il a été montré que les patients présentant au moins 3 tentatives de suicide partageaient une psychopathologie plus sévère (Forman et al., 2004 ; Laget et al., 2006), des méthodes suicidaires telles que la phlébotomie et l'ingestion médicamenteuse, et des antécédents d'addictions (Laget et al., 2003 ; Pennel et al., 2015). Ce résultat confirmerait l'existence de deux phénotypes de conduites suicidaires (Pennel et al., 2016, en cours d'évaluation) : une conduite suicidaire caractérisée par une intentionnalité mieux identifiée et non répétitive (< 2 épisodes), par opposition à un ensemble de comportements suicidaires de dynamique addictive qui vont se structurer au fur et à mesure des répétitions sur des modalités impulsives, compulsives puis automatiques.

Facteurs de risque de surconsommation médicamenteuse

Les facteurs de risque de surconsommation médicamenteuse sont les mêmes que ceux identifiés dans les TS, notamment répétées (Pennel et al., 2016, en cours d'évaluation). L'activité professionnelle est plus souvent un facteur protecteur, et les critères de recrutement entraînent probablement un biais de sélection. La population de patients étant majoritairement retraitée et les surconsommations étant réalisées par des patients plus jeunes, les surconsommations sont surreprésentées parmi les patients en activité. A noter cependant qu'en termes de consommation de psychotropes, une augmentation significative a été observée au sein de la population active entre 2005 et 2010, passant de 13,8% à 16,7%, alors qu'elle est restée stable chez les chômeurs (Beck et al., 2014). Les troubles anxio-dépressifs, les polyaddictions, le célibat et l'usage compulsif des médicaments témoignent d'une instabilité émotionnelle et de difficultés relationnelles auxquelles viennent tenter de répondre les différentes conduites addictives (Nock, 2008 ; Haxaire, 2002 ; Dematteis et Pennel, 2016(b)).

Les idées de surconsommation constitueraient l'élément prédictif le plus important des IMV. La question « avez-vous déjà envisagé de prendre plus que ce qui est prescrit » constituerait un élément de dépistage indispensable à une démarche de prévention des surconsommations, de la même façon que la question des idées suicidaires constitue un point central dans la prévention du suicide (Mann et al., 2005).

Limites

Cette étude réalisée sur auto-questionnaires ne permettait pas de faire une évaluation psychiatrique complète et objective des patients et entraînait probablement un biais de recrutement quant à la sévérité probablement légère à modérée de l'addiction médicamenteuse dans la population étudiée.

Il aurait été intéressant d'identifier les hospitalisations post-surconsommation et les antécédents de lésions auto-infligées non suicidaires ainsi que d'autres conduites addictives.

Le faible effectif des IMV, notamment suicidaires, et l'absence de données prospectives nécessaires pour valider les facteurs prédictifs limitent l'interprétation des résultats qui devront être confirmés par des études ultérieures, prospectives, randomisées et menées sur de plus larges effectifs.

Conclusion

Plus que la question de la dépendance ou de l'abus des médicaments, c'est l'usage qui en est fait qui est à considérer. Et ce d'autant plus que leurs modalités d'utilisation à des fins de mésusage semble dépasser le problème des psychotropes. Même si les cliniciens sont souvent amenés à chercher des compromis entre risques et bénéfices cliniques, notamment chez certains patients dont les ressources psychologiques et/ou les capacités physiques laissent peu d'alternatives à des prescriptions prolongées,

les consommations et les pratiques doivent être réévaluées. Se résoudre à considérer une consommation élevée de médicaments voire même un mésusage comme une stratégie bénéfique d'amélioration de la « qualité de vie » et du maintien d'un certain « bien-être » (Beck et al., 2014), contribue à la banalisation de conduites dont les conséquences sont majeures sur l'individu, comme sur la société (Dematteis et Pennel, 2016(c)). Sur le plan économique, une étude canadienne a montré que le remplacement des BZD par une thérapie cognitivo-comportementale pourrait faire économiser chaque année 441 millions de dollars canadiens par réduction des chutes liées aux BZD (Dharmender, 2012). En Europe, le coût des hospitalisations liées aux chutes associées aux BZD serait de 1,5 à 2,2 milliards par an, 90% des chutes concerneraient des personnes âgées (Panneman et al., 2003).

Ces comportements addictifs, tels que la peur de manquer ou le besoin d'en avoir sur soi, donnent des indications sur le niveau d'anxiété et de détresse éprouvé par les patients face à leurs conditions de vie et aux difficultés relationnelles. Comme toute conduite addictive, elle constitue un « baromètre » de l'état de mal être, c'est à dire du niveau de tolérance aux problèmes de la vie et des difficultés d'adaptation de certaines catégories de la société en fonction des différents produits ou comportements utilisés. Parallèlement les motivations des surconsommations offrent une lecture directe des besoins des patients, permettant de hiérarchiser les priorités de soins (douleur, sommeil, adaptation, relations...). Interroger ces patients sur leurs pratiques avec les médicaments et leurs motivations, pas seulement suicidaires, permettrait d'élaborer des stratégies de prévention ciblées, mais surtout des programmes de soins personnalisés remobilisant les ressources propres des sujets, visant le rétablissement d'une véritable qualité de vie.

TABLEAU 1. Caractéristiques de la population totale et des patients ayant surconsommé (patients à risque d'MV)

	POPULATION TOTALE n=599	PATIENTS NORMO- CONSOMMATION n=559	PATIENTS A RISQUE D'IMV n=40	p
DONNÉES SOCIODÉMOGRAPHIQUES				
Age, m (e-t)	66.9 (12.8)	67.5 (12.4)	58.1 (15.2)	< 0.001
18-24 ans, n (%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1.000
25-44 ans, n (%)	38 (6.3%)	30 (5.4%)	8 (20.0%)	0.002
45-64 ans, n (%)	192 (32.1%)	172 (30.7%)	20 (50.0%)	0.012
> 65 ans, n(%)	368 (61.4%)	356 (63.7%)	12 (30.0%)	<0.001
Sexe (F), n (%)	352 (58.8%)	328 (58.7%)	24 (60.0%)	0.869
Situation familiale				
-En couple	417 (69.6%)	395 (70.7%)	22 (55.0%)	0.037
-Célibataire	46 (7.7%)	34 (6.1%)	12 (30.0%)	< 0.001
-Divorcé	55 (9.2%)	51 (9.1%)	4 (10.0%)	0.778
-Veuf	81 (13.5%)	79 (14.1%)	2 (5.0%)	0.103
En activité professionnelle	110 (18.4%)	96 (17.2%)	14 (35.0%)	0.005
Raisons de l'inactivité				
-Arrêt maladie	13 (2.2%)	12 (2.6%)	1 (3.8%)	0.513
-Invalidité	26 (4.3%)	21 (4.5%)	5 (19.2%)	0.009
-Chômage	14 (2.3%)	10 (2.2%)	4 (15.4%)	0.004
-Retraite	423 (70.6%)	408 (88.1%)	15 (57.7%)	< 0.001
-Autre	13 (2.2%)	12 (2.6%)	1 (3.8%)	0.513
ADDICTION, n (%)				
Tabac et/ou alcool	116 (19.4%)	94 (16.8%)	21 (52.5%)	< 0.001
Tabac	54 (9.0%)	36 (6.4%)	18 (45%)	<0.001
Alcool	74 (12.4%)	68 (12.2%)	6 (15.0%)	0.617
Double addiction	13 (2.2%)	10 (1.8%)	3 (7.5%)	0.049
TROUBLES PSYCHIATRIQUES, n (%)				
ATCD de traitement pour troubles anxieux et/ou dépressifs	290 (48.4%)	255 (45.6%)	35 (87.5%)	< 0.001
Entre 1 et 3 épisodes de troubles anxio-depressifs	181 (30.2%)	163 (29.2%)	18 (45.0%)	0.035
Plus de 3 épisodes de troubles anxio-depressifs	109 (18.2%)	92 (16.5%)	17 (42.5%)	< 0.001

Légende : Les caractéristiques socio-démographiques, addictologiques et psychiatriques de la population sont décrites pour la population totale et comparées en fonction des antécédents de surconsommation (groupe à risque versus groupe normo-consommation).

Abréviations : n = effectif ; m = moyenne ; e-t = écart-type ; F = femmes

TABLEAU 2. Description des pratiques médicamenteuses de la population totale et des patients ayant surconsommé (à risque d'IMV)

	POPULATION TOTALE n=599	PATIENT NORMO- CONSOMMATION n=559	PATIENT A RISQUE d'IMV n=40	p
MÉDICAMENTS				
Nombre de traitements prescrits, m (e-t)	5.0 (2.7)	5.0 (2.7)	5.45 (2.8)	0.305
Prescription de psychotropes, n (%)	209 (34.9%)	183 (32.7%)	26 (65.0%)	< 0.001
Nombre de psychotropes prescrits, m (e-t)	0.6 (1.1)	0.5 (0.9)	1.8 (1.9)	< 0.001
Polymédication, n (%)	306 (51.1%)	284 (50.8%)	22 (55.0%)	0.608
Surplus de médicaments, n (%)	99 (16.5%)	91 (16.3%)	8 (20.0%)	0.540
Peur de manquer, n (%)	234 (39.1%)	212 (37.9%)	22 (55.0%)	0.032
Besoin d'en avoir sur soi, n (%)	407 (67.9%)	378 (67.6%)	29 (72.5%)	0.523
Nomadisme médical et pharmaceutique, n (%)	11 (1.8%)	8 (1.4%)	3 (7.5%)	0.031
STOCKAGE DES MÉDICAMENTS				
Nombre de lieux, m (e-t)	1.39 (0.7)	1.4 (0.6)	1.8 (1.3)	0.009
Lieux de stockage, n (%)				
-Domicile	521 (87.0%)	492 (88.0%)	29 (72.5%)	0.005
-Pharmacie	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (2.5%)	0.129
-Sac à main, dos	57 (9.5%)	50 (8.9%)	7 (17.5%)	0.090
-Extérieur (voiture, travail, ...)	19 (3.2%)	16 (2.9%)	3 (7.5%)	0.127
DEVENIR DES MÉDICAMENTS PÉRIMÉS ET NON UTILISÉS, n (%)				
Pharmacie	455 (76.0%)	429 (76.7%)	26 (65.0%)	0.093
Domicile	65 (10.8%)	58 (10.4%)	7 (17.5%)	0.183
Poubelle	95 (15.9%)	88 (15.7%)	7 (17.5%)	0.769
autres	15 (2.5%)	12 (2.1%)	3 (7.5%)	0.072
COMPULSIONS MÉDICAMENTEUSES, n (%)				
Compulsion tous types	150 (25.0%)	127 (22.7%)	23 (57.5%)	<0.001
Compulsion émotionnelle	106 (17.7%)	86 (15.4%)	20 (50.0%)	<0.001
Compulsion pour dormir	112 (18.7%)	93 (16.6%)	19 (47.5%)	<0.001
Émotionnelle et pour dormir	68 (11.4%)	52 (9.3%)	16 (40.0%)	<0.001
SURCONSOMMATION MÉDICAMENTEUSE, n (%)				
Envisagée	58 (9.7%)	18 (3.2%)	40 (100.0%)	< 0.001
Motivation des surconsommations				
-Mieux dormir	17 (29.3%)	4 (22.2%)	13 (32.5%)	0.426
-Ne pas souffrir	20 (34.5%)	4 (22.2%)	16 (40.0%)	0.188
-Suicidaire	22 (37.9%)	7 (38.9%)	15 (37.5%)	0.920
-Suicidaire associée à d'autres	3 (5.2%)	0 (0.0%)	3 (7.5%)	0.523
-Autres motivations	8 (13.8%)	4 (22.2%)	4 (10.0%)	0.238
-Plusieurs motivations	11 (19.0%)	2 (11.1%)	9 (22.5%)	0.474
Réalisée	40 (6.7%)			
Type de surconsommation				
-Réfléchie			23 (57.5%)	
-Impulsive			14 (35.0%)	
-Réfléchie et impulsive			3 (7.5%)	

Légende : Les pratiques médicamenteuses de la population totale sont décrites et comparées en fonction des antécédents de surconsommation (groupe normo-consommation versus patients à risque).

Abréviations : n = effectif ; m = moyenne ; e-t = écart-type

TABLEAU 3. Caractéristiques des patients ayant surconsommé en fonction de la motivation suicidaire du passage à l'acte

	PATIENT A RISQUE n=40	Surconsommation non suicidaire n=25	Surconsommation suicidaire n=15	p
DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES				
Sexe (F), n (%)	24 (60.0%)	15 (60.0%)	9 (60.0%)	1.000
Age, m (e-t), 25-44 ans	58.1 (15.2) 8 (20.0%)	57.5 (18.0) 8 (32.0%)	59.0 (9.4) 0 (0.0%)	0.770 0.016
En activité professionnelle	14 (35.0%)	12 (48.0%)	2 (13.3%)	0.026
Raisons de l'inactivité				
-Arrêt maladie	1 (3.8%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1.000
-Invalidité	5 (19.2%)	1 (7.7%)	4 (30.8%)	0.322
-Chômage	4 (15.4%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	1.000
-Retraité	15 (57.7%)	8 (61.5%)	7 (53.8%)	0.691
-Autre	1 (3.8%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1.000
ADDICTION				
Alcool et tabac	21 (52.5%)	11 (44.0%)	10 (66.7%)	0.165
Tabac	18 (45%)	9 (36.0%)	9 (60.0%)	0.140
Alcool	6 (15.0%)	4 (16.0%)	2 (13.3%)	1.000
Double addiction	3 (7.5% °)	2 (8.0%)	1 (6.7%)	1.000
TROUBLES PSYCHIATRIQUES				
Antécédents de troubles anxieux et/ou dépressifs	35 (87.5%)	20 (80.0%)	15 (100.0%)	0.137
Plus de 3 épisodes anxieux et/ou dépressifs	17 (42.5%)	9 (36.0%)	8 (53.3%)	0.283
MÉDICAMENTS				
Nombre de traitements prescrits, m (e-t)	5.45 (2.8)	4.9 (2.7)	6.4 (2.7)	0.097
Prescription de psychotropes, n (%)	26 (65.0%)	15 (60.0%)	11 (73.0%)	0.392
Nombre de psychotropes prescrits, m(e-t)	1.8 (1.9)	1.6 (2.0)	2.1 (1.8)	0.495
Polymédication	22 (55.0%)	11 (44.0%)	11 (73.3%)	0.071
Surplus médicamenteux, n (%)	8 (20.0%)	4 (16.0%)	4 (26.0%)	0.444
Peur de manquer	22 (55.0%)	17 (68.0%)	5 (33.3%)	0.033
Besoin d'en avoir sur soi	29 (72.5%)	19 (76.0%)	10 (66.7%)	0.716
Nomadisme	3 (7.5%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0.279
COMPULSIONS MÉDICAMENTEUSES				
Compulsion(s) tous types, n (%)	23 (57.5%)	15 (60.0%)	8 (53.3%)	0.680
SURCONSOMMATION MÉDICAMENTEUSE				
Motivation des surconsommations				
-Mieux dormir	13 (32.5%)	12 (48.0%)	1 (6.7%)	0.013
-Ne pas souffrir	16 (40%)	15 (60.0%)	1 (6.7%)	0.001
-Nombre de surconsommations, m (e-t)	3.2 (2.9) ; VM=7	4.3 (3.3) ; VM=6	1.7 (0.8) ; VM=1	0.011
Types de surconsommation				
-Réfléchie	23 (3.8%)	17 (68.0%)	9 (60.0%)	0.608
-Impulsive	14 (2.3%)	10 (40.0%)	7 (46.7%)	0.680
-Réfléchie et impulsive	3 (0.5%)	2 (8.0%)	1 (6.7%)	1.000

Légende : Les patients ayant des antécédents de surconsommation avec intentionnalité suicidaire et non suicidaire ont été comparés en fonction des caractéristiques socio-démographiques, addictologiques, psychiatriques et des pratiques médicamenteuses. Les résultats significatifs et les tendances sont présentés dans le tableau, ainsi que les résultats aidant à la caractérisation des patients ayant un traitement chronique avec des surconsommations à visée suicidaire.

Abréviations : n = effectif ; m = moyenne ; e-t = écart-type ; F = femmes ; VM = valeurs manquantes

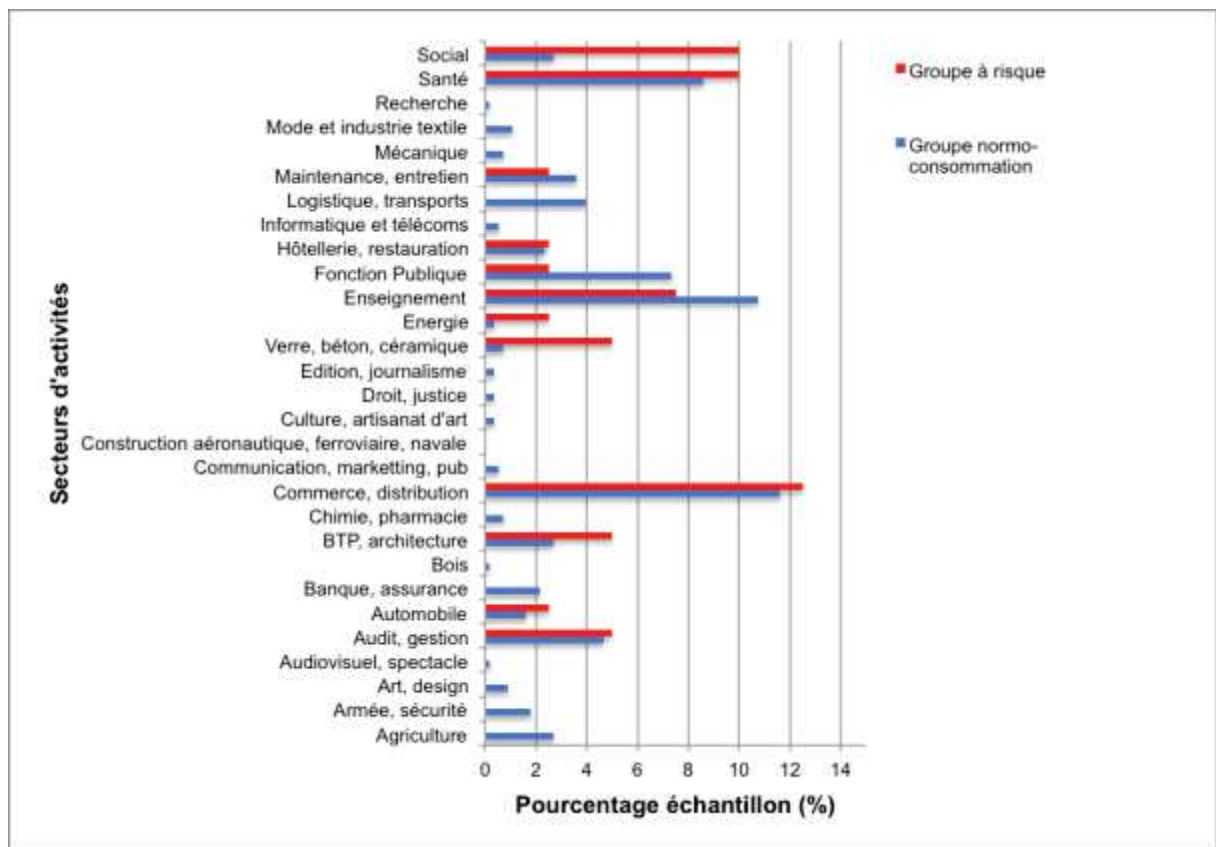
TABLEAU 4. Facteurs de risque de surconsommation médicamenteuse

	RÉGRESSION LOGISTIQUE UNIVARIÉE OR (IC95%)	p	RÉGRESSION LOGISTIQUE MULTIVARIÉE OR (IC95%) ; Seuil < 0.15	p
FACTEURS SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES				
Age 25-44 ans	4.4 (1.9-10.4)	0.001		
Age 45-64 ans	2.3 (1.2-4.3)	0.014		
Célibataire	6.6 (3.1-14.2)	<0.001	3.6 (1.5-8.6)	0.004
En activité	2.6 (1.3-5.2)	0.006		
FACTEURS PSYCHIATRIQUES				
ATCD de trouble psychiatrique	8.3 (3.2-21.6)	<0.001	5.0 (1.8-13.9)	0.002
Prescription de psychotropes	3.8 (1.9-7.5)	<0.001		
FACTEURS ADDICTOLOGIQUES				
Addiction (tabac-alcool)	5.5 (2.8-10.6)	<0.001	4.1 (2.0-8.5)	<0.001
RELATION AVEC LES MÉDICAMENTS				
Peur de manquer	2.0 (1.0-3.8)	0.035		
Nombre de lieux de stockage	1.7 (1.3-2.4)	0.001	1.4 (0.9-2.1)	0.093
Nomadisme	5.6 (1.4-21.9)	0.014		
Compulsions	4.6 (2.4-8.9)	<0.001	2.1 (1.0-4.4)	0.052

Légende : Des analyses univariées ont été réalisées pour évaluer la contribution des facteurs socio-démographiques, psychiatriques, addictologiques et médicamenteux significativement différents entre les patients avec et sans antécédents de surconsommation. L'analyse multivariée a testé les facteurs de risque identifiés afin d'ajuster le modèle aux facteurs confondants à un seuil de 0.15.

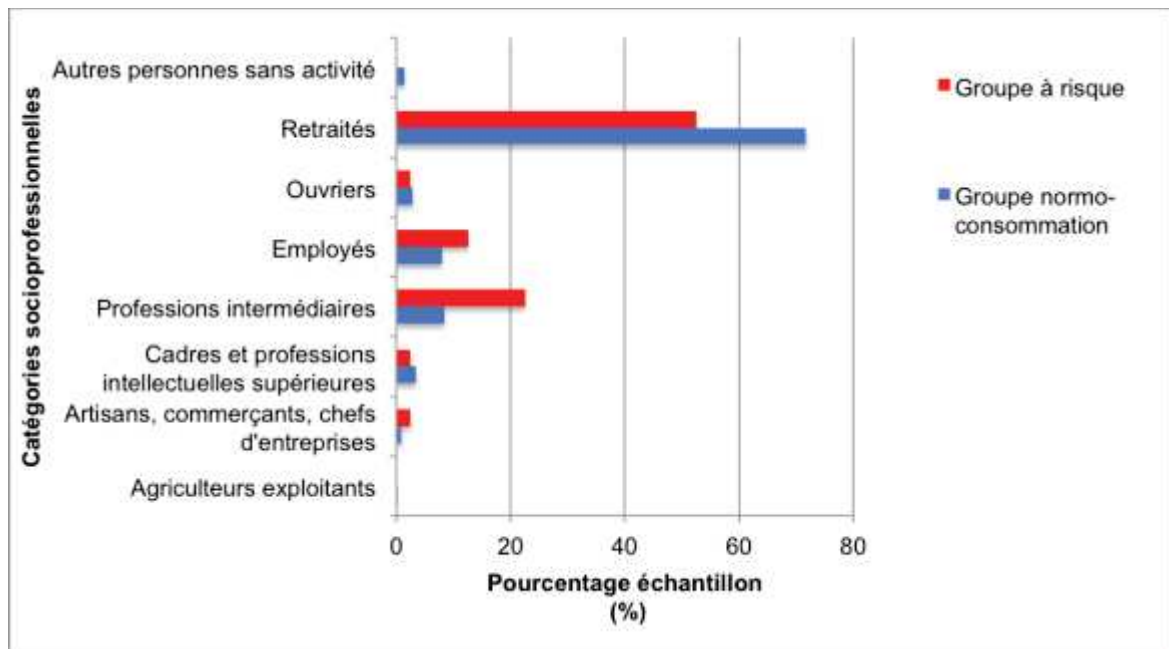
Abréviations : OR = odds ration ; IC95% = intervalle de confiance à 95% ; ATCD = antécédents

FIGURE 1. Comparaison des secteurs d'activité en fonction des groupes avec et sans surconsommation médicamenteuse (groupe à risque versus groupe normo-consommation)



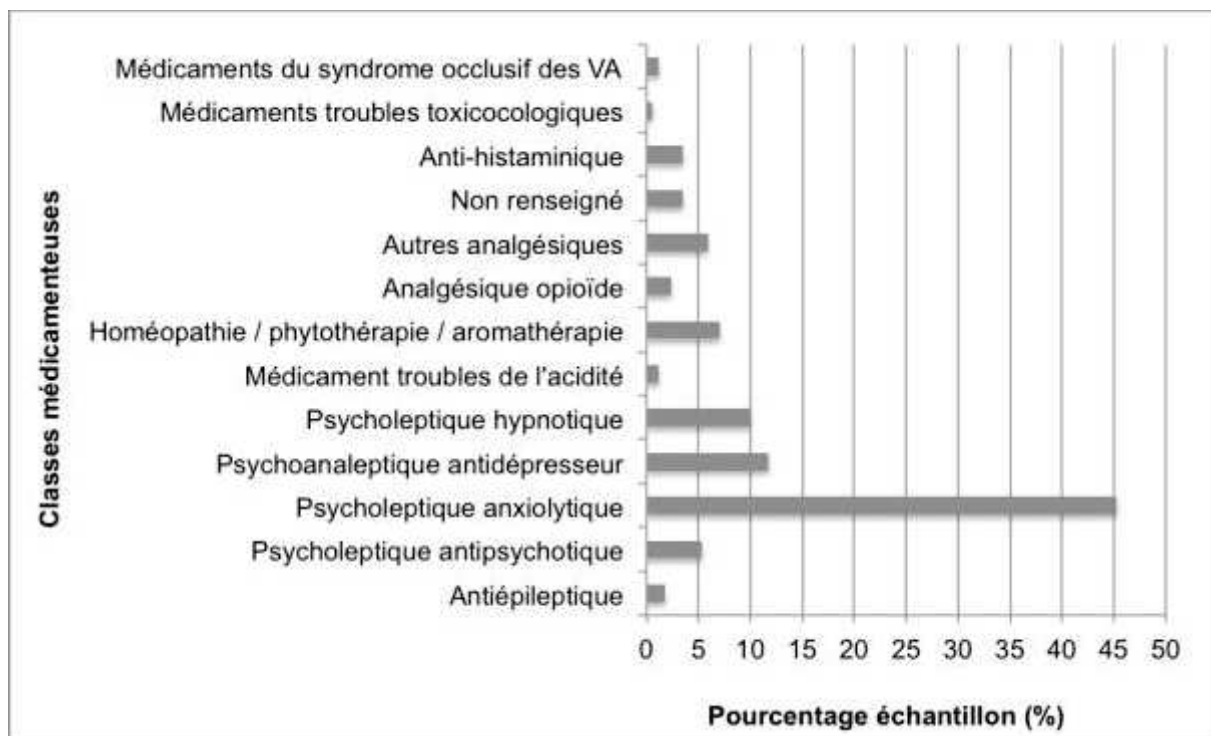
Légende : Les métiers où les patients surconsommateurs sont fréquemment retrouvés sont les métiers de la santé, de l'action sociale, et du commerce, puis l'enseignement, les matériaux, BTP (Bâtiment Travaux Publiques) et gestion.

FIGURE 2. Comparaison des catégories socio-professionnelles en fonction des groupes avec et sans surconsommation médicamenteuse (groupe à risque versus groupe normo-consommation)



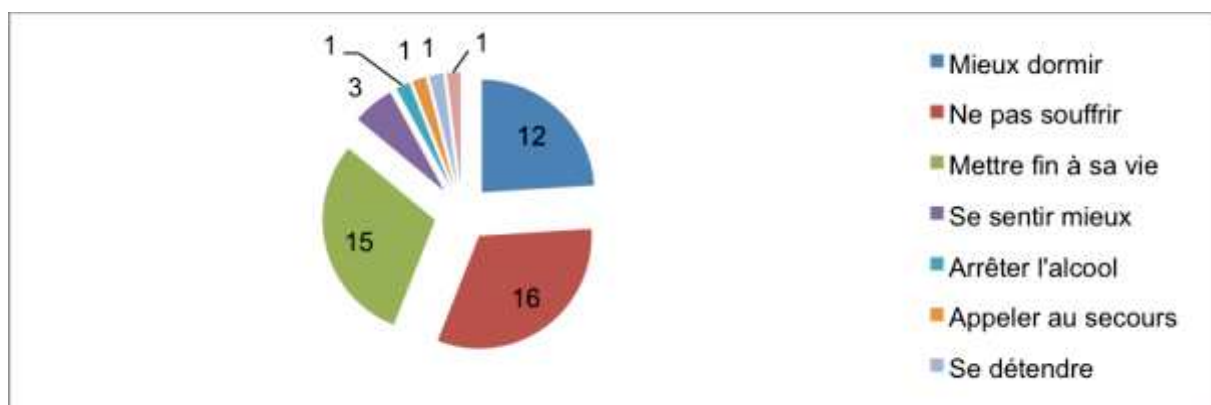
Légende : Les patients surconsommateurs sont majoritairement retraités, mais sont fréquemment retrouvés parmi les professions intermédiaires et les employés.

FIGURE 3. Classes pharmacologiques impliquées dans les compulsions médicamenteuses



Légende : Les molécules les plus fréquemment utilisées lors des compulsions sont les anxiolytiques, puis les antidépresseurs, les hypnotiques, la phytothérapie, certains analgésiques non opiacés et les antipsychotiques.

FIGURE 4. Motifs évoqués par les patients concernant les surconsommations médicamenteuses



Légende : Les surconsommations sont principalement motivées par le souhait de ne pas souffrir, mieux dormir et mettre fin à sa vie.

RÉFÉRENCES

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). OSIAP. Résultats de l'enquête 2012. Saint-Denis, Décembre 2013, 5p.
- Andover, M.S., and Gibb, B.E. Non-suicidal self-injury, attempted suicide, and suicidal intent among psychiatric inpatients. *Psychiatry Res.* 2010;178:101-105.
- Anthony, J.C., Warner, L.A., Kessler, R.C. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants : basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1994;2:244-268.
- Avery, S.N., Clauss, J.A., Blackford, J.U. The Human BNST: Functional Role in Anxiety and Addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:126-141.
- Beck, F., et Maillolchon, F. Genre, santé et soins. In : S., Bimes-Arbus, P., Czernichow, M.C., Simeoni, D., Carricaburu, J.F., Dartigues, P., Le Coz, et al., UE 7 Santé, Société, Humanité, cours. Paris : Elsevier-Masson, 2012, pp559-567.
- Beck, F., Guignard, R., Haxaire, C., Le Moigne, P. Les consommations de médicaments psychotropes en France. La santé en action. Saint-Denis : INPES. 2014, pp 47-49. Disponible à l'adresse : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/SLH/pdf/sante-action-427.pdf>
- Bjomaas, M.A., Hovda, K.E., Heyerdahl, F., Skog, K., Drottning, P., Popdahl, A., Jacobsen, D., Ekeberg, O. Suicidal intention, psychosocial factors and referral to further treatment: a one-year cross-sectional study of self-poisoning. *BMJ Psychiatry.* 2010;10:58.
- Blasco-Fontecilla, H., Artieda-Urrutia, P., Berenguer-Elias, N., Garcia-Vega, J.M., Fernandez-Rodriguez, M., Rodriguez-Lomas, C., Gonzales-Villalobos, I., Iruela-Cuadrado, L., De Leon, J. Are Major repeater patients addicted to suicidal behavior ? *Adicciones.* 2014 :26 :321-333.
- Blasco-Fontecilla, H., Fernandez-Fernandez, R., Colino, L., Fajardo, L., Perteguer-Barrio, R., De Leon, J. *Front Psychiatry.* 2016 ;7 :8. doi: 10.3389/fpsy.2016.00008. eCollection 2016. Review.
- Brezo, J., Paris, J., Hébert, M., Vitaro, F., Tremblay, R., Turecki, G. Broad and narrow personality traits as markers of one-time and repeated suicide attempts: a population-based study. *BMC Psychiatry.* 2008;8:15.
- Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CANAM). Etude de la justification médicale du nomadisme. 2001. Disponible à l'adresse : https://www.rsi.fr/fileadmin/mediatheque/Espace_telechargement/Etudes/nomadisme.pdf
- Camidge, D.R., Wood, R.J., Bateman, D.N. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:613-619.
- Chan-Chee, C., et Jezewski-Serra, D. Hospitalisations pour tentatives de suicide entre 2004 et 2007 en France métropolitaine. Analyse du PMSI-MCO. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire,* 2011;47-48:492-496.
- Coben, J.H., Davis, S.M., Furbee, P.M., Sikora, R.D., Tillotson, R.D., Bossarte, R.M. Hospitalizations for poisoning by prescription opioids, sedatives, and tranquilizers. *Am J Prev Med.* 2010;38:517-524.
- Debout, C., Fauvet, L., Druelle, S. Excès de consommation d'alcool et tabac vont de pair. Insee Ile-de-France 2007 Regards sur... la santé des Franciliens, pp 37-43. Disponible sur l'adresse : https://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/15463/1/Regards_IDF_santé_2007.pdf
- Dematteis M., et Pennel L. La réduction des risques et des dommages est-elle efficace, et quelles en sont les limites en matière d'addiction aux médicaments psychotropes et de polyconsommations ? In « La réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives », FFA - Audition Publique - 7 et 8 Avril 2016 - Paris. (c)
- Dematteis, M., Pennel, L. Addictions et sommeil. In : M., Reynaud, L., Karila, H.J., Aubin, A., Benyamina (Eds), *Traité d'Addictologie*, 2^{ème} Edition. Paris : Lavoisier, 2016. pp161-176. (a)

- Dematteis, M., Pennel, L. Théories neurobiologiques de l'addiction. In : M., Reynaud, L., Karila, H.J., Aubin, A., Benyamina (Eds), *Traité d'Addictologie*, 2^{ème} Edition. Paris : Lavoisier, 2016. pp56-71. (b)
- Dharmender S. Economic evaluation of benzodiazepines versus cognitive behavioural therapy among older adults with chronic insomnia, Mémoire présenté à la Faculté de Pharmacie pour le grade de Maîtrise en Sciences Pharmaceutiques. Montréal, Décembre 2012, 127p.
- Fagerström, K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res.* 2012;14:75-78.
- Forman, E.M., Berk, M.S., Henriques, G.R., Brown, G.K., Beck, A.T. History of multiple suicide attempts as a behavioral marker of severe psychopathology. *Am J Psychiatry.* 2004;161:437-443.
- Gache, P., Michaud, P., Landry, U., Accietto, C., Arfaoui, S., Wenger, O., Daepfen, J.B. The AUDIT as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:2001-2007.
- Groholt, B., and Ekeberg, O. Prognosis after adolescent suicide attempt: mental health, psychiatric treatment, and suicide attempts in a nine years follow-up study. *Suicide Life Threat Behav.* 2009;39:125-136.
- Hawton, K., and Van Heeringen, K. Suicide. *Lancet.* 2009;373:1372-1381.
- Haxaire, C. « Calmer les nerfs » : automédication, observance et dépendance à l'égard des médicaments psychotropes. *Sciences sociales et santé.* 2002;20:63-88.
- Heatherston, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., Fagerström, K.O. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict.* 1991;86:1119-1127.
- Hovda, K.E., Bjornaas, M.A., Skog, K., Opdahl, A., Drottning, P., Ekeberg, O., Jacobsen, D. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (I): pattern of poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46:35-41.
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). *Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Collection Expertise collective.* Paris : Les Editions Inserm, 2012.
- Knisely J.S., Wunsch M.J., Cropsey K.L., D. Campbelle, E.D. Prescription Opioid Misuse Index : A brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat.* 2008;35:380-386.
- Kreitman, N. *Parasuicide.* London : Wiley, 1977.
- Laget, J., Plancherel, B., Bolognini, M., Stéphan, P., Taieb, O., Perdereau, Curt, F., Halfon, O., Corcos, M., Jeammet, P. Tentatives de suicide et dépendance. In : M., Corcos, M., Flament, P., Jeammet (Eds), *Les conduites de dépendance : dimensions psychologiques communes.* Paris : Masson. 2003, pp. 311-332.
- Laget, J., Plancherel, B., Stéphan, P., Bolognini, M., Corcos, M., Jeammet, P., Halfon, O., 2006. Personality and repeated suicide attempts in dependent adolescents and young adults. *Crisis.* 2006;27:164-171.
- Lamprecht, H.C., Pakrasi, S., Gash, A., Swann, A.G. Deliberate self-harm in older people revisited. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20:1090-1096.
- Lapeyre-Mestre, M., Damase-Michel, C., Adams, P., Michaud, P., Montastruc, J.L. Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependence: a pilot study. *Community pharmacists of the Midi-Pyrénées.* *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52:37-39.
- Le Moigne, P. *La dépendance aux médicaments psychotropes. Approches, données, expériences.* Paris : CESAMES, 2004.
- Le Moigne, P. *La prescription des médicaments psychotropes : une médecine de l'inaptitude ? Déviance et Société.* 2003;27:285-296.
- Lecadet, J., Vidal, P., Baris, B., Vallier, N., Fender, P., Allemand, H., Medipath. *Psychotropic medications : Prescriptions and use in metropolitan France. I. National Data for 2000.* *Revue*

- Médicale de l'Assurance maladie. 2003;34:75-79.
- Mann, J.J., Apter, A., Bertolote, J., Beautrais, A., Currier, D., Haas, A., Hegerl, U., Lonnqvist, J., Malone, K., Marusic, A., Mehlum, L., Patton, G., Phillips, M., Rutz, W., Rihmer, Z., Schmidtke, A., Shaffer, D., Silverman, M., Takahashi, Y., Varnik, A., Wasserman, D., Yip, P., Hendin, H. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA*. 2005;294:2064-2074.
 - Mateos Rodríguez, A.A., Huerta Arroyo, A.H., Benito Vellisca, M.A. The epidemiology of suicide attempts using drugs. *Emergencias*. 2007;19:251-254.
 - Mauri, M.C., Cerveri, G., Volonteri, L.S., Fiorentini, A., Colasanti, A., Manfré, S. Parasuicide and drug self-poisoning: analysis of the epidemiological and clinical variables of the patients admitted to the Poisoning Treatment Centre (CAV), Niguarda General Hospital, Milan. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2005;28:1-5
 - Menecier, P., Texier, M.A., Las, R., Ploton, L. Peut-on parler d'ivresse benzodiazépinique ? À propos d'intoxications benzodiazépiniques aiguës, ni suicidaires ni mortifères. *Encephale*. 2012;38:25-30.
 - Michel, G., Aquaviva, E., Aubron, V., Purper-ouakil, D. Suicides : mieux comprendre, pour prévenir avec plus d'efficacité. In : F. Beck, P. Guilbert, A. Gautier (Eds). *Baromètre santé 2005*. Saint-Denis: Inpes. 2007;487-506.
 - Misson, H., Mathieu, F., Jollant, F., Yon, L., Guillaume, S., Parmentier, C., Raust, A., Jausse, I., Slama, F., Leboyer, M., Bellivier, F., Courtet, P. Factor analyses of the Suicidal Intent Scale (SIS) and the Risk-Rescue Rating Scale (RRRS): toward the identification of homogeneous subgroups of suicidal behaviors. *J Affect Disord*. 2010;121:80-87.
 - Monnin, J., Thiemard, E., Vandell, P., Nicolier, M., Tio, G., Courtet, P., Bellivier, F., Sechter, D., Haffen, E. Sociodemographic and psychopathological risk factors in repeated suicide attempts: gender differences in a prospective study. *J Affect Disord*. 2012;136:35-43.
 - Mouquet, M.C., et Bellamy, V. Suicides et tentatives de suicide en France. *Etudes et Résultats*. 2006;488:1-8.
 - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Self-harm, The NICE guideline on longer-term management. NICE Clinical Guideline 133. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2012, p414.
 - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Self-harm, The short-term physical and psychological management and secondary prevention of self harm in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 16. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2004, p200.
 - Ngoundo-Mbongue, T.B., Niezborala, M., Sulem, P., Briant-Vincens, D., Bancarel, Y., Jansou, P., Chastan, E., Montastruc, J.L., Lapeyre-Mestre, M. Psychoactive drug consumption : performance-enhancing behaviour and pharmacodependence in workers. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2005 ;14 :81-89.
 - Nock, M.K. Actions speak louder than words : an elaborated theoretical model of the social functions of self-injury and other harmful behaviors. *Appl Prev Psychol*. 2008;12:159-168.
 - Nock, M.K., Joiner, T.E. Jr, Gordon, K.H., Lloyd-Richardson, E., Prinstein, M.J. Non-suicidal self-injury among adolescents: diagnostic correlates and relation to suicide attempts. *Psychiatry Res*. 2006;144:65-72.
 - Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). *Drogues, Chiffres clés*, 6^e édition. OFDT, Saint Denis. Juin 2015. 8p.
 - Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *Focus on health spending*, 2016.
 - Owens, D., Horrocks, J., House, A. Fatal and non-fatal repetition of self-harm: Systematic review. *Br J Psychiatry*. 2002;181:193-199.
 - Panneman, M.J., Goettsch, W.G., Kramarz, P., Herings, R.M. The costs of benzodiazepine associated hospital-treated fall injuries in the EU: a Pharmo study. *Drugs Aging*. 2003;20:833-9.

- Peles, E., Schreiber, S., Adelson, M. Documented poor sleep among methadone-maintained patients is associated with chronic pain and benzodiazepine abuse, but not with methadone dose. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19:581-588.
- Pelissolo, A. et Naja, W.J. Evaluation de la dépendance aux benzodiazépines à l'aide d'une échelle cognitive. *Synapse.* 1996;131:37-40.
- Pennel, L., Quesada, J.L., Begue, L., Dematteis, M. Is suicide under the influence of alcohol a deliberate self-harm syndrome ? An autopsy study of lethality. *J Affect Disord.* 2015;177:80-85.
- Pennel, L., Quesada, J.L., Dematteis, M. Suicide attempts: A simple personality-based tool to screen vulnerability to repeated attempts. 2016. Article en cours d'évaluation.
- Prescott, K., Stratton, R., Frever, A., Hall, I., Le Jeune, I. Detailed analyses of self-poisoning episodes presenting to a large regional teaching hospital in the UK. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:260-268.
- Sarrazin A. Les benzodiazépines au long cours : un facteur de risque de répétition d'intoxications médicamenteuses volontaires ? Thèse pour le diplôme de Doctorat en Pharmacie, Grenoble, 26 Juin 2013, 189p.
- Saunders, J.B., Aasland, O.G., Babor, T.F., de la Fuente, J.R., Grant, M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption. *Addiction.* 1993;88:791-804.
- Scoliers, G., Portzky, G., van Heeringen, K., Audenaert, K. Sociodemographic and psychopathological risk factors for repetition of attempted suicide: a 5-year follow-up study. *Arch Suicide Res.* 2009;13:201-213.
- Steeg, S., Kapur, N., Webb, R., Applegate, E., Stewart S. L., Hawton, K., Bergen, H., Waters, K., Cooper, J. The development of a population-level clinical screening tool for self-harm repetition and suicide: the ReACT Self-Harm Rule. *Psychol Med.* 2012;42:2383-2394.
- Tournier, M., Grolleau, A., Cougnard, A., Molimard, M., Verdoux, H. Factors associated with choice of psychotropic drugs used for intentional drug overdose. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259:86-91.
- Van Strien, T., Frijters, J.E., Van Staveran, W.A., Defares, P.B., Beurenberg, P. The predictive validity of the Dutch Restrained Eating Scale. *Int J Eat Disord.* 1986;5:747-755.
- Vlad, I.A., Fatovich, D.M., Fenner, S.G., Daly, F.F., Soderstrom, J.H.M., Burrows, S.A. Patient perceptions of the potential lethality associated with deliberate self-poisoning. *Emerg Med Australas.* 2011;23:580-586.

L'article 4 a permis de préciser les particularités des surconsommations de psychotropes. Parmi ces patients traités par psychotropes, 29% avaient réalisé une IMV, ces derniers se distinguant par certains items de névrosisme, un attachement inséculaire et une relation addictive aux médicaments. Les patients ayant réalisé une IMV à visée suicidaire se caractérisaient par une relation plus addictive aux médicaments et un attachement inséculaire plus marqué que les patients non suicidaires. Encore une fois envisager de surconsommer constituait le meilleur facteur prédictif d'IMV.

Les résultats de ces quatre premières études permettent d'appliquer aux IMV répétées des stratégies préventives utilisées en Addictologie, et ont donné lieu à deux communications intitulées :

- « Alcool et conduites suicidaires : un point de vue addictologique pour une prévention spécifique », communication orale réalisée à la Clinique des Vallées à Annemasse le 25 mars 2016.
- « Alcool, médicaments et conduites suicidaires, un point de vue addictologique pour une prévention spécifique », sous forme de poster présenté au congrès international de l'Albatros le 2 juin 2016 à Paris.

Article 4 (en préparation) : Pennel L, Girardot J, Guglielmo E, Girard M, Dematteis M. : Entre pensée de surconsommation et intoxications médicamenteuses suicidaires : caractérisation d'une conduite de binge drugging

Entre pensée de surconsommation et intoxications médicamenteuses suicidaires : caractérisation d'une conduite de binge drugging

Lucie PENNEL (MD)^{1,2,3}, Juliette GIRARDOT (PharmD), Elisa Guglielmo (PharmD), Marion GIRARD
(PharmD), Maurice DEMATTEIS (MD, PhD)^{1,3}

¹Univ. Grenoble Alpes, Faculty of Medicine, Grenoble, F-38042, France

²INSERM U1042, HP2 Laboratory, Grenoble F-38042, France

³CHU Grenoble Alpes, Department of Addiction Medicine, Grenoble F-38043, France

RÉSUMÉ

Contexte : Les tentatives de suicide, réalisées majoritairement par intoxication médicamenteuse volontaire (IMV), tendent à augmenter ces dernières années. Or améliorer le dépistage des abus médicamenteux, notamment de psychotropes, permettrait de prévenir les risques d'intoxication et de décès.

Objectif : Identifier des facteurs socio-démographiques, psychiatriques et psychopathologiques, ainsi que des mécanismes addictifs spécifiques chez les patients réalisant 1) des IMV quelle que soit la motivation 2) des IMV à visée suicidaire, et identifier des facteurs de risque de ces surconsommations.

Méthode : Cette étude rétrospective transversale s'adressait à des patients majeurs traités par psychotrope, et a été réalisée à partir de 210 auto-questionnaires délivrés dans 16 pharmacies sur 2 départements. Les caractéristiques épidémiologiques, psychiatriques, ainsi que la dimension de névrosisme, les styles d'attachement insécure et les critères d'addiction médicamenteuse ont été évalués. L'ensemble des sujets a été comparé en fonction de la présence ou pas d'un épisode d'IMV, puis les sujets-IMV ont été comparés en fonction de la présence ou non d'une motivation suicidaire. Les facteurs discriminants ont été testés sur des analyses de régression logistique uni et multivariées.

Résultats : Parmi les 108 patients recrutés, 35% avaient envisagé une IMV, et 29% signalaient l'avoir réalisée, dans un but hypnotique (2/3), antalgique (50%), et suicidaire (1/3). Les patients-IMV étaient plus jeunes, plus fréquemment en arrêt maladie/invalidité, mentionnaient plus souvent des antécédents psychiatriques, une prescription de benzodiazépine anxiolytique, une instabilité émotionnelle, un attachement insécure et une relation addictive aux médicaments plus intenses.

Par comparaison aux IMV-non suicidaires, les patients IMV-suicidaires présentaient une relation plus addictive aux médicaments et un attachement anxieux et craintif plus marqué, sans différence concernant les troubles psychiatriques. Le seul fait d'avoir « envisagé » de prendre plus de médicaments que ce qui est prescrit permettrait de prédire les IMV avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 91%.

Conclusion : Les patients réalisant des IMV, même dans un but suicidaire, présenteraient un profil de vulnérabilité addictive. Identifier une instabilité émotionnelle, des troubles de l'attachement, une perte de contrôle vis à vis des médicaments, et surtout le fait d'avoir déjà pensé à surconsommer, permettrait de proposer des soins adaptés et une prévention ciblée. Les résultats devront être confirmés sur de plus larges effectives, dans des études prospectives et randomisées.

Mots clés : intoxication médicamenteuse volontaire, psychotropes, addiction, attachement, névrosisme

Abréviations

BZD = benzodiazépine

TS = tentative de suicide

IMV = intoxication médicamenteuse volontaire

INTRODUCTION

En France, la consommation des médicaments psychotropes est parmi l'une des plus élevées d'Europe, occupant la 2^{ème} place pour les produits hypnotiques et la 4^{ème} place pour les anxiolytiques (INSERM, 2012 ; ANSM, 2014). Il y aurait parmi les 18-75 ans 2,4 millions d'usagers quotidiens, 3,8 millions d'usagers réguliers, 11 millions d'usagers dans l'année et 16 millions d'expérimentateurs (INSERM, 2012 ; OFDT, 2015). Les médicaments psychotropes représentent le 3^{ème} produit le plus consommé en France après le tabac et l'alcool, loin devant le cannabis et les autres produits illicites (Tableau 1).

Si certaines classes de médicaments psychotropes apparaissent peu détournées ou mésusées par les usagers (antidépresseurs, neuroleptiques, thymorégulateurs), d'autres le sont beaucoup plus fréquemment comme les benzodiazépines (BZD) anxiolytiques et hypnotiques (INSERM, 2012). Non seulement elles constituent les substances les plus largement prescrites et les plus consommées, mais ce sont aussi les plus mésusées. Un français sur quatre déclare avoir fait usage d'une benzodiazépine au cours des douze derniers mois. Cette proportion est deux fois plus élevée que la moyenne des pays européens limitrophes. Un français sur trois en consomme au moins une fois au cours de sa vie (Alonso et al., 2004 ; Gasquet et al., 2005). Les durées de prescription des BZD sont en moyenne très supérieures aux recommandations officielles : entre 4 et 5 mois par an pour les molécules hypnotiques et anxiolytiques. Une proportion importante de patients les utilise en continu sur plusieurs années et un quart des usagers ont même recours à deux BZD simultanément (INSERM, 2012 ; ANSM, 2012). Malgré tous ces signaux d'alarme, la consommation globale des BZD par patient n'a diminué que très légèrement (ANSM, 2014).

Parallèlement à ce mésusage, le nombre de tentatives de suicide (TS), dont plus de 80% sont effectuées par intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) (Chan-Chee et Jezewski-Serri, 2011 ; Nock et al., 2006 ; Hawton et van Heeringen, 2009 ; Andover et al., 2010), a augmenté ces dix dernières années (Labourel et al., 2006). Pourtant, même si la mortalité par suicide reste une des plus élevées d'Europe (ONS, 2016), le taux de mortalité par suicide en France a régulièrement diminué ces trente dernières années (Figure 1).

Mis à part au Royaume-Uni où les analgésiques non opioïdes (paracétamol principalement) sont les molécules les plus utilisées dans les IMV (Camidge et al., 2003 ; Lamprecht et al., 2005 ; Prescott et al., 2009), dans les autres pays ce sont les psychotropes et plus particulièrement les benzodiazépines et les antidépresseurs (Mauri et al., 2005 ; Mateos Rodriguez et al., 2007 ; Hovda et al., 2008). En France, 76% des IMV sont réalisées avec des anxiolytiques et des hypnotiques (91% de BZD), 14% avec des antidépresseurs et 10% avec des neuroleptiques (Chan Chee et Jezewski-Serra, 2011 ; Mouquet et Belamy, 2006). A noter que 40% des IMV sont associées à l'alcool. La TS reste le facteur de risque

majeur de suicide (Hawton et van Heeringen, 2009) et malgré une diminution globale de la mortalité, l'augmentation des prescriptions de BZD serait associée à une surmortalité par overdose multipliée par 5 dans certains pays comme aux Etats Unis (Bachhuber et al., 2016).

En France il y aurait 290 000 TS par an (Mouquet et Belamy, 2006). Cependant, parmi les personnes interrogées ayant fait une TS au cours des 12 derniers mois, 58% n'avaient pas été hospitalisées (Michel, 2007). Les psychotropes utilisés lors des IMV proviendraient de leurs prescriptions ou de celles destinées à un proche (Lamprecht et al., 2005 ; Mauri et al., 2005 ; Tournier et al., 2009 ; Coben et al., 2010 ; Vlad et al., 2011). Plus d'une IMV sur deux ne serait donc pas identifiées par les professionnels de santé.

Le mésusage médicamenteux comme les TS par IMV représentent de véritables problèmes de santé publique et posent de nombreuses questions de dépistage, de diagnostic et de soins.

L'objectif de cette étude était d'identifier des facteurs socio-démographiques, psychiatriques et psychopathologiques, ainsi que des mécanismes addictifs spécifiques chez des patients réalisant 1) des IMV quelle que soit la motivation 2) des IMV à visée suicidaire, et identifier des facteurs de risque de ces surconsommations.

METHODE

Description de l'étude

Cette étude transversale a été menée à partir d'un auto-questionnaire distribué dans les officines du département de l'Isère et de la Haute Savoie entre le 12 septembre et le 18 octobre 2014. Au total, 16 pharmacies ont accepté de participer. Il a été proposé à tous les patients d'au moins 18 ans qui se présentaient avec une ordonnance comportant un ou plusieurs médicaments psychotropes (antidépresseur, anxiolytique, hypnotique, neuroleptique, psychostimulant, thymorégulateur). Les patients traités par opiacés ou sous traitement de substitution (Méthadone, Buprénorphine), de même que les patients présentant des troubles cognitifs majeurs ou un état pathologique ne permettant pas de comprendre et de remplir le questionnaire n'ont pas été inclus.

Après information et accord du pharmacien, une fiche descriptive récapitulant les objectifs et les modalités de l'étude, ainsi que les questionnaires lui ont été remis.

Après information et obtention de leur consentement à participer à l'étude, chaque patient a reçu un auto-questionnaire. Les patients ont rempli le questionnaire à leur domicile puis l'ont rapporté à l'officine dans l'enveloppe anonyme délivrée.

Outils d'évaluation

Afin d'identifier des facteurs prédictifs d'abus médicamenteux, le questionnaire a été construit à partir des résultats de deux études précédentes. L'une des études avait été menée de la même manière en officine, mais avait été proposée aux patients quels que soient leurs traitements (Pennel, et al. 2016, en préparation) avec pour objectif d'identifier des facteurs prédictifs de surconsommation médicamenteuse. L'autre étude avait été menée aux urgences, ciblant des patients admis pour TS, et avait permis de déterminer des facteurs individuels psychopathologiques à risque de TS répétées (Pennel et al., 2016, en cours d'évaluation).

L'auto-questionnaire est donc composé de plusieurs parties. La première a évalué les caractéristiques épidémiologiques et psychiatriques du patient (âge, sexe, situation familiale et professionnelle, antécédents de traitements médicamenteux pour trouble anxieux et/ou dépressif). En plus du traitement actuel, les habitudes de consommation médicamenteuse ont été demandées (antécédents de surconsommation médicamenteuse, motivations de ces surconsommations et médicaments surconsommés). Le questionnaire mentionnait uniquement le terme de surconsommation médicamenteuse et non le terme d'IMV ou TS, afin de respecter une certaine neutralité. Dans notre étude, surconsommation et IMV correspondent au terme anglais de « self-poisoning », appartenant à la famille des « self-harms » (NICE, 2004 ; 2012), et défini par une auto-intoxication médicamenteuse, quelle que soit l'intentionnalité.

Sur le plan psychopathologique, le questionnaire a évalué les deux facteurs prédictifs de TS répétées mis en évidence sur l'étude précédente : le névrosisme, une des dimensions fondamentales de la personnalité, et le style d'attachement anxieux. Le névrosisme, dimension caractérisée par une instabilité émotionnelle et des émotions négatives, a été identifié dans de multiples études comme étant un facteur de risque de TS (Brezo et al., 2008), de comportements d'auto-agression sans intentionnalité suicidaire (Baetens et al., 2011 ; MacLaren et Best, 2010) et potentiellement aussi de répétition de TS (Pennel et al., 2016, en cours d'évaluation). Les items utilisés proviennent de la version française de l'Eysenck Personality Questionnaire-Revised and short form (EPQR-A) (Francis et al., 1992).

L'attachement a été évalué grâce à huit items. Les items 4 à 8 correspondaient à l'attachement anxieux et étaient issus de la version française adaptée de l'échelle d'attachement de Griffin et Bartholomew (1994) : Relationship Scales Questionnaire (RSQ). Contrairement à la version anglaise à 4 dimensions, la version française se compose de 17 items qui explorent l'attachement selon trois dimensions : sécurité-insécurité, évitement (minimisation des questions liées à l'attachement et maximisation du recours aux ressources propres du sujet), et anxiété dans la relation (maximisation de l'importance des questions d'attachement et difficulté à faire confiance à ses ressources propres pour surmonter un défi) (Guédénéy et al., 2010). Les études factorielles du RSQ donnent des résultats contradictoires concernant

l'identification des différentes dimensions d'attachement (Fortuna et Roisman, 2008). Nous avons donc décidé d'ajouter des items identifiés comme appartenant à la dimension d'attachement craintif, traduits du modèle anglais à 4 facteurs du RSQ et ayant des items communs avec l'attachement anxieux de la version française. Malgré les difficultés de validation française du style d'attachement craintif, celui-ci serait spécifique des conséquences relationnelles induites par des antécédents de traumatismes dans l'enfance, élément anamnestique particulièrement important dans l'évaluation et la compréhension des conduites addictives et suicidaires. Cette dimension est représentée par les items 1 à 5, les items 4 et 5 étant communs aux deux sous-échelles d'attachement anxieux et craintif.

Enfin, la conduite addictive vis à vis du produit « médicament » a été évaluée grâce au Questionnaire de Mesure de l'Intensité des Conduites Addictives (QMICA) (Battaglia et al., 2010). Ce questionnaire comporte deux parties : la 1^{ère} étudie l'intensité de l'addiction aux médicaments selon les critères de Goodman (1990) et la 2^{ème} évalue les transferts d'addictions (passage d'une addiction à une autre lors d'évènements de vie particuliers, phénomène de compensation lors d'une réduction de l'addiction principale...). La première partie évalue l'intensité sur une échelle de Likert de 0 à 7, et la partie « transfert » a été évaluée en termes dichotomiques afin de cibler les produits ou comportements d'appétence utilisés lors des transferts d'addiction médicamenteuse plus que leur intensité.

Analyses statistiques

Les données ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages pour les paramètres catégoriels et par la moyenne et l'écart-type pour les données quantitatives continues. Le test t de Student a été mis en œuvre pour comparer les paramètres quantitatifs continus. Le test de Mann-Whitney a été employé lorsque la normalité était rejetée. L'indépendance entre paramètres qualitatifs a été étudiée à l'aide du test du chi² bilatéral, remplacé par la probabilité exacte de Fisher en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5. Des analyses de régression logistique uni-variées ont été réalisées à partir des facteurs significativement différents entre les patients avec et sans IMV. Des modèles multivariés ont été testés pour évaluer le rôle des items des différents styles d'attachement et des critères d'addiction de Goodman dans un objectif de compréhension plus que de prédiction des IMV. Les résultats ont été présentés sous la forme d'Odds-Ratio avec leur intervalle de confiance à 95%. Les performances de dépistage du risque d'IMV d'un des paramètres ont été évaluées à l'aide de l'aire sous la courbe ROC (AUROC) et son intervalle de confiance à 95%. Le seuil alpha de 5% a été retenu pour conclure à la significativité des tests statistiques. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS version 20.

RESULTATS

Caractéristiques de la population d'étude

Sur 210 questionnaires distribués, 108 ont été rapportés et analysés. Les patients étaient âgés en moyenne de 55 ans et les 2/3 étaient des femmes (tableau 2). Près de la moitié des patients vivaient seuls et exerçaient une activité professionnelle. Seulement 13% étaient en arrêt maladie-invalidité. Quasiment neuf patients sur dix avaient déjà été traités pour un épisode anxieux et les trois quarts pour un épisode dépressif. Presque la moitié déclaraient avoir été traités plus de 3 fois pour des troubles anxieux et 40% pour des troubles dépressifs. Les antidépresseurs étaient les psychotropes les plus prescrits, suivis des BZD anxiolytiques et hypnotiques. Parmi ces patients venant avec une prescription de psychotropes, 29% avaient déjà fait une IMV dont 87% par BZD, et 35% l'avaient envisagée. Les motivations des IMV étaient principalement pour dormir (80%) et ne pas souffrir (61%), puis mettre fin à sa vie (32%) et augmenter ses performances (10%).

Comparaison des patients avec et sans antécédent d'IMV

Les patients-IMV étaient plus jeunes, plus souvent en arrêt maladie-invalidité, plus nombreux à présenter des récurrences d'épisodes anxieux et dépressifs et avaient plus souvent une prescription de BZD anxiolytique (tableau 2 et 3). Sauf l'un d'entre eux, ils avaient tous envisagé de faire une IMV avant de la réaliser. Plus de 60% des IMV étaient impulsives. A noter qu'aucun patient n'a répondu à la question du nombre d'IMV réalisées.

Parmi ceux qui n'ont pas fait d'IMV, 10% l'ont envisagée, la moitié d'entre eux pour dormir et l'autre moitié pour ne pas souffrir ou augmenter ses performances, aucun n'ayant mentionné de motivation suicidaire. Les patients-IMV étaient plus nombreux à évoquer « souffrir de leurs nerfs » et présentaient des scores plus élevés aux styles d'attachement anxieux et craintif. Aux seuils de screening définis dans la précédente étude, l'outil de dépistage des TS répétées (Pennel et al., 2016, en cours d'évaluation) ne permettait pas de distinguer les 2 groupes. Cependant les patients positifs au test étaient plus fréquents parmi les patients-IMV.

Les patients-IMV présentaient une relation addictive aux médicaments plus intense que les patients sans IMV, tous les items ayant un score plus élevé, exceptés « moments consacrés à la prise de médicaments plus intenses et fréquents » et « temps consacré important à prendre les médicaments ». En l'absence de médicaments, ils avaient plus souvent recours à l'alcool et à internet, et transféraient en moyenne sur 5 substituts addictifs contre 3 pour les patients sans IMV. Par ordre décroissant, les patients-IMV transféraient surtout sur les sucreries (55%), puis sur le café, le travail et internet (52% chacun), puis sur les achats (48%), l'alcool (45%), le tabac, le sport et les aliments salés-sucrés (42% chacun), les sodas

(39%) et le sexe (36%). Les patients non-IMV transféraient plus souvent sur le travail (43%), les achats (42%), le café et les sucreries (38%), le sport (34%), les aliments sucrés-salés (33%), puis sur le tabac et internet (30% chacun), le sexe (25%) et l'alcool (22%).

Comparaison des patients-IMV suicidaire versus non suicidaire

Les patients-IMV suicidaire étaient plus souvent en arrêt maladie-invalidité et sous traitement par neuroleptique (tableau 4). Les neuroleptiques et/ou antihistaminiques étaient plus souvent utilisés lors des IMV suicidaires. Cinq d'entre eux mentionnaient plusieurs motivations associées (mettre fin à sa vie et dormir et/ou ne pas souffrir), les 5 autres étaient motivés uniquement par le fait de mettre fin à leur vie (données non présentées). Ils se démarquaient des IMV non suicidaires par un attachement anxieux et craintif plus marqué. L'outil de dépistage des TS répétées ne permettait pas de distinguer les suicidaires des non suicidaires, même s'il identifiait une proportion plus importante de patients parmi les IMV-suicidaire. Les patients-IMV suicidaires présentaient une conduite addictive médicamenteuse plus intense, la perte de contrôle et le temps consacré à prendre les médicaments et à se remettre des prises étant significativement plus marqués. Les transferts d'addiction étaient aussi plus nombreux avec une fréquence plus marquée pour le café. A noter que les IMV-non suicidaires étaient à visée hypnotique dans 80% des cas. Aucune différence n'a été mise en évidence concernant les antécédents psychiatriques, l'impulsivité, l'âge, le sexe ou le fait de vivre seul (tableau 4 et annexes 1 et 2).

Facteurs de risque d'IMV

« Envisager » la possibilité d'une surconsommation médicamenteuse augmenterait par 35 au minimum le risque de passage à l'acte, quelles que soient les motivations (tableau 5). La recherche d'une sédation ou d'une antalgie par IMV augmenterait le risque de surconsommation par 10 au minimum. La motivation suicidaire étant uniquement présente parmi les patients-IMV, aucune analyse de régression n'a pu l'inclure.

Les autres facteurs influençant fortement le risque d'IMV sont, par ordre décroissant, l'arrêt maladie-invalidité, l'impression de "souffrir des nerfs", la répétition des épisodes anxieux, le transfert sur l'alcool et internet, le traitement par BZD anxiolytique et les épisodes dépressifs multiples. Quatre items d'attachement anxieux et craintif, et tous les critères d'addiction de Goodman, excepté l'item 6 (moments consacrés à prendre le produit plus intenses et fréquents), influenceraient le risque d'IMV. Par contre le vieillissement constituerait un facteur protecteur.

Le modèle de régression logistique multivarié n'a conservé qu'un seul facteur prédictif : « IMV envisagée ». A lui seul, ce facteur permettrait de prédire les IMV avec une aire sous la courbe de 94% (IC95% = [89% - 98%]). Avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 91%, ce modèle permettrait de

classer correctement 93% des sujets. Aucun des autres modèles à plusieurs facteurs testés n'a obtenu de meilleures performances.

L'analyse multivariée conduite sur les critères de Goodman a mis en évidence 2 facteurs indépendants influençant la survenue d'une IMV : l'impossibilité de résister à prendre des médicaments et le fait de prendre les médicaments pour faire face aux obligations. Sur les critères d'attachement 2 facteurs indépendants à risque d'IMV ont été mis en évidence : se sentir mal à l'aise en cas de relation proche et préférer n'avoir personne qui dépende de soi, ces 2 items appartenant au style anxieux, le premier caractérisant aussi le style craintif.

DISCUSSION

Les tentatives de suicide, réalisées majoritairement par IMV, tendent à augmenter ces dernières années. Or améliorer le dépistage des abus médicamenteux, notamment de psychotropes, permettrait de prévenir les risques d'intoxication et de décès.

Parmi les 108 patients recrutés, 35% avaient envisagé une IMV, 29% signalaient l'avoir réalisée, deux fois sur trois dans un but hypnotique, la moitié à visé antalgique, un tiers dans un but suicidaire.

Par comparaison à ceux qui n'en avaient pas fait, ces patients-IMV étaient plus jeunes, plus fréquemment en arrêt maladie-invalidité, mentionnaient plus souvent des antécédents psychiatriques, une prescription de BZD anxiolytique, une instabilité émotionnelle, un attachement insécure et une relation addictive aux médicaments plus intense.

Par comparaison aux IMV-non suicidaires, les patients IMV-suicidaires présentaient une relation plus addictive aux médicaments et un attachement anxieux et craintif plus marqué, sans différence concernant les troubles psychiatriques. Le seul fait d'avoir « envisagé » de prendre plus de médicaments que ce qui est prescrit permettrait de prédire les IMV avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 91%.

Caractéristique de la population d'étude

La surreprésentation féminine et l'âge de l'ensemble de la population ainsi que des patients non-IMV concordent avec les données de la littérature concernant les populations consommant des BZD, les femmes étant 2 fois plus nombreuses et un tiers ont entre 65 et 74 ans (INSERM, 2012 ; ANSM, 2012 ; Olfson et al., 2015). Dans notre étude, les antidépresseurs étaient plus fréquemment prescrits que les anxiolytiques et les hypnotiques, alors que les BZD sont les psychotropes les plus consommés en France (INSERM, 2012 ; OFDT, 2015). Les patients ayant accepté de remplir le questionnaire ne sont probablement pas les patients les plus en difficulté vis à vis d'une addiction aux BZD, ce résultat pouvant

traduire la sélection d'une population avec une problématique addictive médicamenteuse relativement peu sévère. La surreprésentation des troubles anxieux récidivants et des surconsommations à visée hypnotique et antalgique reflètent le paradoxe des prescriptions de psychotropes en France, prescrits sur des durées supérieures aux recommandations allant parfois jusqu'à plusieurs années (INSERM, 2012 ; ANSM, 2012) mais ne résolvant pas les troubles du sommeil ni les troubles anxieux de la majorité des patients (Reboul, 2013). Enfin la faible prescription de thymorégulateurs interroge face à la fréquence élevée des épisodes dépressifs récurrents rapportés dans cette population sous psychotropes. Sachant que 88% des prescriptions de BZD proviennent de médecins libéraux, dont 90% de généralistes, et que les thymorégulateurs relèvent davantage de consultations de Psychiatrie, ce paradoxe pourrait être expliqué par l'absence de suivi spécialisé. Par ailleurs, les médecins généralistes indiquent répondre à la souffrance par la prescription de psychoactifs, les douleurs chroniques étant de plus en plus fréquentes (10 à 55% des sujets, avec une prédominance féminine, âgées de plus de 65 ans) comme en témoigne l'augmentation depuis 2007 du paracétamol, de la codéine et du tramadol, médicaments les plus vendus en ville (ANSM, 2012). Symptômes, états morbides mal définis et maladies somatiques seraient à l'origine de près de la moitié des prescriptions de psychotropes (Widlocher et al., 1997).

Caractéristiques des patients-IMV : spécificités de la dynamique addictive

Les caractéristiques sociodémographiques et psychiatriques des patients-IMV, quelle que soit l'intentionnalité, sont similaires aux données de la littérature concernant les TS par IMV (Chan-Chee et Jezewski-Serra, 2011 ; Monnin et al., 2012 ; Brezo et al., 2008 ; Groholt et Ekeberg, 2009 ; Scoliers et al., 2009). Cependant, ces patients-IMV témoignaient souffrir de troubles anxieux plus fréquemment que de troubles de l'humeur, alors que les données épidémiologiques concernant les patients hospitalisés pour IMV montrent une prédominance des troubles de l'humeur et une faible proportion de troubles anxieux (Mauri et al., 2005 ; Prescott et al., 2009 ; Mateos Rodriguez et al., 2007). Double paradoxe, ces patients-IMV étaient moins souvent traités par antidépresseur (58%), qui sont pourtant des traitement de fond de l'anxiété, que par BZD anxiolytiques (71%), contrairement aux patients qui n'ont pas fait d'IMV (66% d'antidépresseur, 48% de BZD). Ce défaut de traitement aminergique des troubles anxieux et dépressifs, que les IMV soient suicidaires ou non, pourrait être expliqué par un manque de suivi spécialisé. En effet après une TS reçue aux urgences, les patients sont orientés dans 25% des cas vers une hospitalisation (Suominen et Lönnqvist, 2006) et dans un peu plus de 50% des cas vers une consultation psychiatrique (Suominen et al., 2004). Sans compter que les TS associées à l'alcool apparaissent moins souvent adressées à un psychiatre (Suokas et Lonqvist, 1995).

Alors que l'abus et la dépendance aux médicaments pourraient affecter respectivement 5% et 50% des sujets psychiatrique (INSERM, 2012), d'après nos résultats, tous les patients sous psychotropes

présentaient une relation addictive aux médicaments et un tiers des patients avaient présenté des abus médicamenteux. Le fait que le nombre d'IMV n'ait pas été documenté est probablement le témoin de sa fréquence élevée. Les personnes ayant déjà réalisé une première IMV sont plus à risque de reproduire leur geste (Mauri et al., 2005 ; Owens et al., 2002 ; Bjornaas et al., 2010), et lorsqu'il s'agit de TS hospitalisées, le taux médian de récurrence serait de 16% à un an et de 21% à quatre ans (Owens et al., 2002). L'intensité de la relation addictive aux médicaments, le comportement poly-addictif, le transfert privilégié vers l'alcool, et une modalité de passage à l'acte majoritairement impulsive témoignent d'une conduite addictive sévère émaillée de passages à l'acte de type « binge drugging » ou « cuite médicamenteuse » (Menecier et al., 2012).

La fréquence des troubles anxieux chez ces patients et la prédominance des motivations hypnotiques et antalgiques de ces abus médicamenteux probablement répétés soulignent l'importance du dépistage et de la prise en charge de l'anxiété, des troubles du sommeil et de la douleur chez les patients ayant une problématique addictive et anxieuse sévère (Avery et al., 2016 ; Dematteis et Pennel, 2016 ; Peles et al., 2009). Les BZD sont avec les opiacés les médicaments les plus souvent identifiés sur les ordonnances falsifiées, ce qui confirme le potentiel de mésusage de ces produits (Lapeyre-Mestre et al., 1997), mais surtout souligne le manque de soins adaptés à cette co-occurrence anxiété-douleur.

Enfin la proportion plus importante de patients "souffrant de leurs nerfs" et présentant un attachement anxieux et craintif, dont les scores sont plus élevés, témoignent de l'instabilité émotionnelle et de l'importance de la dimension relationnelle dans les problématiques addictives (Lovallo, 2013 ; Flores et al., 2001). Le test de dépistage des TS répétées, bien que non significatif, montrait une fréquence plus importante de patients positifs parmi ceux qui avaient fait une IMV. Les seuils de détection des sous-échelles d'attachement et de névrosisme déterminés sur une population de TS répétées hospitalisées aux urgences, c'est à dire adaptés à une population sévère, sont probablement trop élevés et nécessiteraient d'être réévalués.

Caractéristiques des patients IMV-suicidaires : spécificités de la dynamique suicidaire

La proportion de BZD utilisée dans les IMV suicidaires sont similaires aux études sur les TS hospitalisées aux urgences (Chan-Chee et Jezewski-Serra, 2011). La dynamique suicidaire, le traitement et l'utilisation de neuroleptiques lors d'IMV, la situation d'arrêt maladie-invalidité plus fréquente et l'intensité de la conduite addictive plus élevée par comparaison aux IMV-non suicidaires, témoignent d'une symptomatologie plus sévère chez ces patients qui répètent probablement les IMV (Forman et al., 2004 ; Laget et al., 2006). La fréquence de la motivation suicidaire n'était pas différente en fonction des antécédents psychiatriques ce qui concorde avec la littérature (Courtet et al., 2001 ; Misson et al., 2010), mais était concomitante à une problématiques addictive médicamenteuse et des troubles de

l'attachement significativement plus élevés. A noter que les deux styles d'attachement, anxieux et craintif, seraient impliqués dans les IMV, et seraient d'autant plus marqués lorsqu'il existe des motivations suicidaires.

L'intrication des différentes motivations des IMV montrent à quel point cette question est complexe et la séparation claire entre lésions auto-infligées non suicidaires, ou parasuicides (Kreitman, 1977), et comportements suicidaires est difficile à déterminer pour une majorité de patients (NICE, 2004 ; 2012). Par contre, que ces IMV soient suicidaires ou pas, la dynamique impulsive était comparable dans les deux groupes et aussi fréquente que dans la littérature (Eddleston et al., 2006). L'intervalle de temps utilisé pour définir une TS impulsive varie entre 5 minutes et 3 heures (Cornelius et al., 1996 ; Simon et al., 2001). Or certaines études montrent que plus de 60% des TS se feraient de façon impulsive (Bioulac, 2000), et certaines concluent même que 75% se décideraient en moins de 10 minutes (Deisenhammer et al., 2009). Ces IMV suicidaires pourraient être sous-tendues par une dynamique addictive de type binge drugging, avec comme caractéristique principale la perte de contrôle. Comme toutes les conduites addictives et autres comportements auto-agressifs non suicidaires, ces abus médicamenteux auraient un rôle de régulation émotionnelle et sociale (Nock et al., 2008), cependant au prix d'une létalité potentielle non négligeable (Pennel et al., 2015).

Modèles prédictifs des IMV

Les idées de surconsommation constitueraient un élément prédictif des IMV de la même façon que la question des idées suicidaires constitue un facteur prédictif et un outil incontournable de dépistage du risque suicidaire (Mann et al., 2005). Les facteurs de risque d'IMV identifiés sont identiques aux facteurs de risque de TS et notamment de TS répétées (Pennel et al., 2016, en cours d'évaluation). L'analyse multivariée menée sur les critères de Goodman confirme la signature addictive des IMV, qu'elles soient suicidaires ou pas, en mettant en évidence deux facteurs majeurs : « l'impossibilité de résister », retrouvée dans l'étymologie même du terme *Addictus* en latin signifiant la contrainte par le corps, l'obligation, et « l'utilisation pour faire face aux obligations », correspondant à une stratégie d'adaptation (Haxaire, 2002 ; Dematteis et Pennel, 2016). Intégrer la question d'avoir déjà envisagé de surconsommer devrait permettre d'identifier les patients les plus à risque et ainsi leur proposer des soins adaptés à la problématique addictive et limiter le risque d'IMV. Un outil combinant les dimensions de névrosisme et d'attachement, la perte de contrôle vis à vis des médicaments, les pensées de surconsommation, parallèlement aux antécédents de conduites suicidaires et de traitement par psychotrope, devra être testé sur des études prospectives afin de valider un test de dépistage complet.

Limites

Cette étude réalisée sur auto-questionnaires et s'adressant à une population « tout-venant » en officine, ne permet pas de faire une évaluation psychiatrique complète et objective des patients et entraîne un biais de recrutement quant à la sévérité probablement légère à modérée de l'addiction médicamenteuse. Certaines informations sont manquantes, notamment le nombre d'IMV, et il aurait été intéressant d'identifier les hospitalisations post-IMV et les antécédents de lésions auto-infligées non suicidaires. Le faible effectif des IMV, notamment suicidaires, et l'absence de données prospectives nécessaires pour valider les facteurs prédictifs limitent l'interprétation des résultats qui devront être confirmés par des études ultérieures, prospectives et menées sur des effectifs plus importants. Enfin, l'évaluation du style d'attachement craintif a été réalisée sur une sous échelle traduite directement en français qui n'a pas fait l'objet d'une étude de validation, ce qui limite la pertinence des résultats concernant l'influence du style craintif. Cependant les résultats concordent avec les hypothèses émises sur l'implication des styles d'attachement anxieux et craintif de l'étude précédente (Pennel et al., 2016, en cours d'évaluation).

Conclusion

Si les TS associées à l'alcool sont peu adressées à un psychiatre, les IMV, qu'elles soient suicidaires ou non, sont rarement adressées à un addictologue. Or certaines études récentes ont montré que les conduites suicidaires répétées rempliraient tous les critères diagnostiques d'une conduite addictive sévère (Blasco-Fontecilla et al., 2014 ; 2016).

Considérer les IMV sous l'angle addictologique, c'est à dire identifier les modalités d'ingestion compulsive et/ou impulsive voire automatique de médicaments, parallèlement à l'intentionnalité suicidaire, permettrait d'adapter les soins et proposer des moyens de prévention spécifiques. Comprendre qu'une répétition de comportements suicidaires serait liée, non pas à une tentative de manipulation de l'entourage (Nock, 2008), mais à une perte de contrôle, permettrait de limiter la stigmatisation. Dépister systématiquement et traiter les troubles anxieux, du sommeil et les douleurs, devraient être une priorité. Enfin, appréhender ces conduites selon un modèle dimensionnel, notamment en travaillant sur l'impulsivité et les mécanismes compulsifs, et fonctionnel, visant l'acquisition de stratégies viables d'adaptation, et de gestion des tensions internes et relationnelles, permettrait de proposer des alternatives de soins intégratifs et personnalisés.

TABLEAU 1. Caractéristiques épidémiologiques des principales substances consommées en France

	TABAC	ALCOOL	MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES	CANNABIS	COCAÏNE	ECSTASY	HEROÏNE
EXPERIMENTATEURS	38,2 M	46,9M	16 M	17 M	2,2 M	1,7 M	600 000
dont usagers dans l'année	16,0 M	42,8 M	11 M	4,6 M	450 000	400 000	//
dont usagers réguliers	13,3 M	8,7 M	3,8 M	1,4 M	//	//	//
dont usagers quotidiens	13,3 M	4,6 M	2,4 M	700 000	//	//	//

Légende : Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans.

Sources : Baromètre santé 2014 (INPES), ESCAPAD 2014 (OFDT), ESPAD 2011 (OFDT), HBSC 2010 (service médical du rectorat de Toulouse), Drogues, Chiffres clés 2015 (OFDT), Médicaments psychotropes 2012 (INSERM)

Expérimentation : au moins un usage au cours de la vie

Usage dans l'année : consommation au moins une fois au cours de l'année

Usage régulier : au moins trois consommations d'alcool dans la semaine, tabac quotidien et au moins dix consommations de cannabis au cours du mois

Usage quotidien : au moins une fois par jour

Abréviations : M = millions ; // non disponible

TABLEAU 2. Caractéristiques de la population totale et comparaison des patients avec et sans antécédent d'IMV

	POPULATION TOTALE n=108	PATIENTS AVEC IMV n=31	PATIENTS SANS IMV n=77	p
CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES				
Age, m (e-t)	54.9 (17.7)	45 (13.4)	58.9 (17.7)	<0.001
Sexe (femme), n (%)	72 (66.7%)	20 (64.5%)	52 (67.5%)	0.764
Vit seul, n (%)	52 (48.1%)	16 (51.6%)	36 (46.8%)	0.647
Activité professionnelle, n (%)				
- Emploi	51 (47.2%)	16 (51.6%)	35 (45.5%)	0.562
- En recherche d'emploi	6 (5.6%)	2 (6.5%)	4 (5.2%)	1
- Arrêt maladie-invalidité	14 (13.0%)	10 (32.3%)	4 (5.2%)	<0.001
ANTÉCÉDENTS PSYCHIATRIQUES				
1 à 3 épisodes anxieux, n (%)	94 (87.0%)	30 (96.8%)	64 (83.1%)	0.063
> 3 épisodes anxieux, n (%)	52 (48.1%)	21 (67.7%)	31 (40.3%)	0.010
1 à 3 épisodes dépressifs, n (%)	83 (76.9%)	27 (87.1%)	56 (72.7%)	0.109
> 3 épisodes dépressifs, n (%)	43 (39.8%)	17 (54.8%)	26 (33.8%)	0.043
TRAITEMENT ACTUEL				
BZD anxiolytique, n (%)	59 (54.6%)	22 (71.0%)	37 (48.1%)	0.030
BZD hypnotique, n (%)	35 (32.4%)	13 (41.9%)	22 (28.6%)	0.179
Antidépresseur, n (%)	69 (63.9%)	18 (58.1%)	51 (66.2%)	0.424
Neuroleptique, n (%)	16 (14.8%)	7 (22.6%)	9 (11.7%)	0.229
Thymorégulateur, n (%)	8 (7.4%)	2 (6.5%)	6 (7.8%)	1
INTOXICATION MÉDICAMENTEUSE VOLONTAIRE				
IMV envisagée, n (%)	38 (35.2%)	30 (96.8%)	8 (10.4%)	<0.001
Antécédents d'IMV, n (%)	31 (28.7%)			
Médicaments pris pour les IMV, n (%)				
- BZD		27 (87.1%)		
- Neuroleptique / anti-histaminique H1		5 (16.1%)		
- Carbamate		2 (6.5%)		
Motivations des IMV réalisées ou envisagées, n (%)				
- Dormir	25 (80.6%)	21 (67.7%)	4 (5.2%)	<0.001
- Ne pas souffrir	19 (61.3%)	17 (54.8%)	2 (2.6%)	<0.001
- Augmenter ses performances	3 (9.6%)	1 (3.2%)	2 (2.6%)	1.000
- Mettre fin à sa vie	10 (32.3%)	10 (32.3%)	0 (0%)	<0.001
IMV impulsive, n (%)	19 (17.6%)	19 (61.3%)		

Légende : Les caractéristiques socio-démographiques, psychiatriques et les antécédents d'IMV sont décrits pour la population totale et sont comparées en fonction des antécédents d'IMV.

Abréviations : n = effectif de la population étudiée ; IMV = Intoxication Médicamenteuse Volontaire ; m = moyenne ; e-t = écart-type ; BZD = benzodiazépine

TABLEAU 3. Comparaison des caractéristiques psychopathologiques et addictives des patients avec et sans antécédents d'IMV

	PATIENTS AVEC IMV n=31	PATIENTS SANS IMV n=77	p
DIMENSION DE NEVROSISME			
N1 : avoir une humeur variable, n (%)	21 (67.7%)	47 (61.0%)	0.514
N2 : « en avoir marre », n (%)	22 (71.0%)	55 (71.4%)	0.962
N3 : se considérer commune une personne nerveuse, n (%)	21 (67.7%)	42 (54.5%)	0.208
N4 : être facilement inquiet, n (%)	23 (74.2%)	60 (77.9%)	0.678
N5 : souffrir de ses nerfs, n (%)	23 (74.2%)	31 (40.3%)	0.001
N6 : se sentir souvent seul, n (%)	11 (35.5%)	33 (42.9%)	0.481
Score total de névrosisme, m (e-t)	3.9 (1.7)	3.5 (1.7)	0.252
DIMENSIONS D'ATTACHEMENT, m (e-t)			
A1 : ne fait pas assez confiance pour s'ouvrir aux autres	2.7 (1.5)	2.3 (1.4)	0.133
A2 : ne fait pas assez confiance pour avoir des relations proches	2.6 (1.3)	2.3 (1.3)	0.291
A3 : craint la déception en cas de rapprochement avec les autres	2.8 (1.2)	2.1 (1.3)	0.019
A4 : a peur de souffrir en cas d'engagement dans une relation	2.9 (1.6)	2.2 (1.3)	0.021
A5 : se sent mal à l'aise en cas de relation proche	2.6 (1.3)	1.7 (0.9)	<0.001
A6 : préfère n'avoir personne qui dépende de soi	3.0 (1.5)	2.1 (1.3)	0.002
A7 : trouve que les gens ne veulent pas se rapprocher de soi	2.2 (1.6)	2.1 (1.2)	0.567
A8 : a peur que les gens ne nous acceptent pas	2.7 (1.7)	2.1 (1.3)	0.098
Score total d'attachement anxieux (A4-A8)	13.3 (5.2)	10.2 (4.2)	0.001
Score total d'attachement craintif (A1-A5)	13.6 (5.5)	10.6 (5.2)	0.010
Score total d'attachement anxieux-craintif	26.9 (10)	20.6 (8.8)	0.002
TEST DE DEPISTAGE DES PATIENTS A RISQUE DE TS REPETEES, n (%)			
Névrosisme ≥ 5 et Attachement anxieux ≥ 12	10 (32.2%)	14 (18.2%)	0.111
INTENSITÉ DE LA CONDUITE ADDICTIVE AUX MEDICAMENTS, m (e-t)			
D1 : impossible de résister	4.2 (2.4)	1.8 (1.5)	<0.001
D2 : sensation de tension avant la prise	2.8 (2.1)	1.7 (1.5)	0.011
D3 : plaisir et soulagement pendant la prise	4.5 (2.6)	2.3 (1.9)	<0.001
D4 : sensation de perte de contrôle	3.5 (2.6)	1.7 (1.5)	0.001
D5 : pensée fréquente à propos de la prise de médicaments	3.6 (2.4)	2.4 (2.1)	0.012
D6 : moments consacrés plus intenses et fréquents	2.5 (2.1)	2 (1.7)	0.209
D7 : tentatives d'arrêt / diminution / contrôle	5.3 (2.3)	3.9 (2.5)	0.008
D8 : temps consacré important à prendre les médicaments	2.2 (1.8)	1.5 (1.2)	0.058
D9 : besoin de temps pour se remettre de la consommation	3.4 (2.3)	2 (1.8)	0.005
D10 : augmentation des prises pour faire face aux obligations	4.7 (2.4)	2.1 (1.9)	<0.001
D11 : restriction des activités sociales (amis, famille, loisirs, travail)	3.7 (2.5)	2.2 (2.1)	0.004
D12 : poursuite malgré les conséquences négatives	4.7 (2.5)	3.1 (2.6)	0.003
D13 : besoin d'en prendre de plus en plus pour avoir le même effet	3.1 (2.4)	1.9 (1.7)	0.015
D14 : sensation de tension / irritabilité en l'absence du médicament	4.6 (2.4)	2.9 (2.4)	0.001
Score total d'intensité de l'addiction	52.7 (19.1)	31.3 (16.4)	<0.001
TRANSFERT D'ADDICTION			
Sucreries, n (%)	17 (54.8%)	29 (37.7%)	0.102
Tabac, n (%)	13 (41.9%)	23 (29.9%)	0.229
Café, n (%)	16 (51.6%)	29 (37.7%)	0.183
Alcool, n (%)	14 (45.2%)	17 (22.1%)	0.016
Jeux de hasard, n (%)	4 (12.9%)	4 (5.2%)	0.223
Cannabis, n (%)	1 (3.2%)	2 (2.6%)	1.000
Sport, n (%)	13 (41.9%)	26 (33.8%)	0.424
Travail, n (%)	16 (51.6%)	33 (42.9%)	0.408
Sexe, n (%)	11 (35.5%)	19 (24.7%)	0.257
Stupéfiants, n (%)	1 (3.2%)	1 (1.3%)	0.494
Jeux vidéo, n (%)	5 (16.1%)	7 (9.1%)	0.320
Boissons sucrées-gazeuses, n (%)	12 (38.7%)	19 (24.7%)	0.145
Aliments salés-sucrés, n (%)	13 (41.9%)	25 (32.5%)	0.351
Achats compulsifs, n (%)	15 (48.4%)	32 (41.6%)	0.517
Internet, n (%)	16 (51.6%)	23 (29.9%)	0.033
Nombre de transferts d'addiction, m (e-t)	5.6 (3.2)	3.6 (3.1)	0.003

Légende : Les patients avec et sans antécédent d'IMV sont comparés en fonction des dimensions psychopathologiques de névrosisme et d'attachement et en fonction de l'intensité de l'addiction médicamenteuse selon les critères de Goodman et les transferts d'addiction. Pour rappel, les transferts d'addiction correspondent au nombre de patients ayant exprimé utiliser les différents produits ou comportements mentionnés en l'absence de médicaments.

Abréviations : n = effectif de la population étudiée ; IMV = Intoxication Médicamenteuse Volontaire ; m = moyenne ; e-t = écart-type ; N1 à N6 = sous-items de la dimension de névrosisme ; A1 à A8 = sous-items des dimensions d'attachement anxieux et craintif ; D1 à D14 = critères de Goodman mesurant l'intensité de la conduite addictive ; TS = Tentatives de Suicide.

TABEAU 4. Comparaison des patients avec antécédent d'IMV suicidaire versus non suicidaire

	PATIENTS IMV suicidaire n=10	PATIENTS IMV non suicidaire n=21	p
CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES			
Age, m (e-t)	47.5 (8.9)	43.9 (15.2)	0.300
Sexe (femme), n (%)	7 (70.0%)	13 (61.9%)	1.000
Activité professionnelle, n (%)			
- Emploi	1 (10.0%)	15 (71.4%)	0.002
- Arrêt maladie-invalidité	8 (80.0%)	2 (9.5%)	<0.001
TRAITEMENT ACTUEL			
Neuroleptique, n (%)	5 (50.0%)	2 (9.5%)	0.022
INTOXICATION MÉDICAMENTEUSE VOLONTAIRE			
Médicaments pris pour les IMV, n (%)			
- Benzodiazépine	6 (60.0%)	21 (100.0%)	0.007
- Neuroleptique / anti-histaminique H1	4 (40.0%)	1 (4.8%)	0.027
Motivations des IMV, n (%)			
- Dormir	4 (40.0%)	17 (81.0%)	0.040
DIMENSIONS D'ATTACHEMENT, m (e-t)			
A1 : ne fait pas assez confiance pour s'ouvrir aux autres	3.9 (1.3)	2.1 (1.2)	0.003
A2 : ne fait pas assez confiance pour avoir des relations proches	3.2 (1.2)	2.3 (1.2)	0.041
A5 : se sent mal à l'aise en cas de relation proche	3.3 (1.6)	2.2 (1.0)	0.050
A6 : préfère n'avoir personne qui dépende de soi	3.7 (1.3)	2.7 (1.5)	0.076
A7 : trouve que les gens ne veulent pas se rapprocher de soi	3.0 (1.8)	1.9 (1.4)	0.064
A8 : a peur que les gens ne nous acceptent pas	3.9 (1.4)	2.1 (1.5)	0.004
Score total d'attachement anxieux (A4-A8)	17.2 (4.9)	11.5 (4.4)	0.004
Score total d'attachement craintif (A1-A5)	16.6 (5.1)	12.1 (5.1)	0.025
Score total d'attachement anxieux-craintif	33.8 (9.2)	23.6 (8.7)	0.008
TEST DE DÉPISTAGE DES PATIENTS A RISQUE DE TS RÉPÉTÉES, n (%)			
Névrosisme ≥ 5 et Attachement anxieux ≥ 12	4 (40.0%)	6 (28.6%)	0.687
INTENSITÉ DE LA CONDUITE ADDICTIVE AUX MÉDICAMENTS, m (e-t)			
D4 : sensation de perte de contrôle	5.5 (2.5)	2.5 (2.1)	0.004
D8 : temps consacré important à prendre les médicaments	3.4 (2.0)	1.6 (1.4)	0.004
D9 : besoin de temps pour se remettre de la consommation	4.9 (2.1)	2.7 (2.1)	0.014
Score total d'intensité de l'addiction	63.2 (19.6)	47.6 (17.2)	0.024
TRANSFERT D'ADDICTION			
Café, n (%)	9 (90.0%)	7 (33.3%)	0.006
Jeux de hasard, n (%)	3 (30.0%)	1 (4.8%)	0.087
Nombre de transferts d'addiction, m (e-t)	6.0 (3.1)	5.4 (3.3)	0.003

Légende : Les patients ayant réalisé une IMV avec motivation suicidaire ont été comparés aux patients ayant réalisé une IMV sans motivation suicidaire sur le plan socio-démographique, des antécédents psychiatriques, de leur traitement psychotrope, des autres motivations d'IMV et des dimensions psychopathologiques de névrosisme et d'attachement, ainsi qu'en fonction de l'intensité de la relation addictive aux médicaments et des transferts d'addiction. Seuls les différences significatives ($p < 0,05$) ainsi que les tendances statistiques ($p = 0,05-0,10$) sont présentées dans ce tableau.

Abréviations : n = effectif de la population étudiée ; IMV = Intoxication Médicamenteuse Volontaire ; m = moyenne ; e-t = écart-type ; A1 à A8 = sous-items des dimensions d'attachement anxieux et craintif ; D4 à D9 = critères de Goodman mesurant l'intensité de la conduite addictive ; TS = Tentatives de Suicide

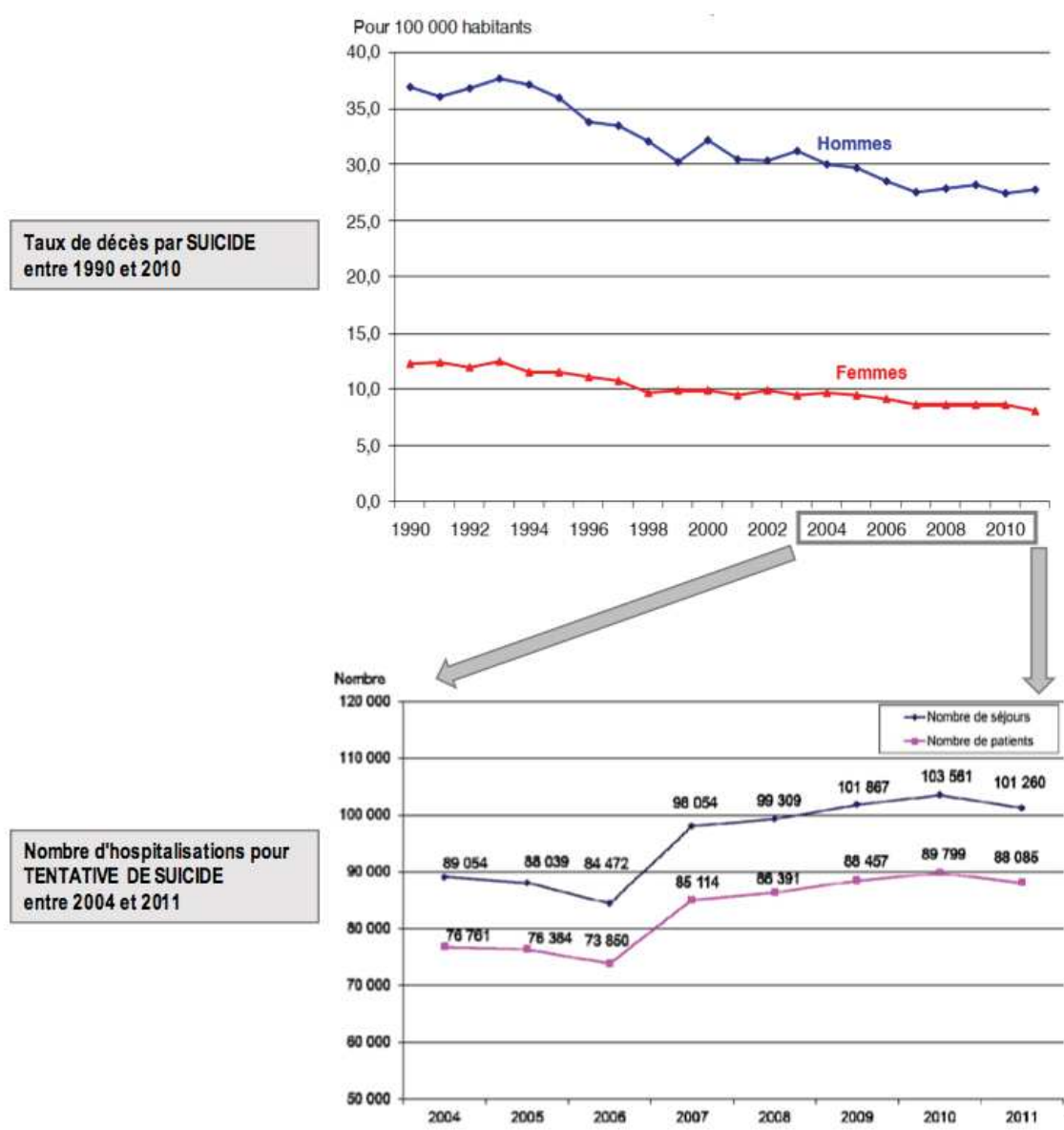
TABLEAU 5. Détermination des facteurs de risque d'IMV

	ANALYSE UNIVARIÉE OR (95%CI)	p	ANALYSE MULTIVARIÉE OR (95%)	p
Age	0.95 (0.93-0.98)	<0.001		
Arrêt maladie-invalidité	8.69 (2.47-30.54)	0.001		
> 3 épisodes anxieux	3.12 (1.29-7.51)	0.011		
> 3 épisodes dépressifs	2.38 (1.02-5.58)	0.046		
Traitement actuel par anxiolytique (BZD)	2.64 (1.08-6.47)	0.033		
IMV envisagée	300 (35.35-2546)	<0.001		
IMV envisagée pour dormir	38.33 (10.90-134.71)	<0.001		
IMV envisagée pour ne pas souffrir	45.54 (9.45-210.39)	<0.001		
DIMENSION DE NEVROSISME				
N5 : souffrir de ses nerfs, n (%)	4.27 (1.69-10.75)	0.002		
DIMENSIONS D'ATTACHEMENT				
A3 : craint la déception en cas de rapprochement avec les autres	1.45 (1.06-1.99)	0.021		
A4 : a peur de souffrir en cas d'engagement dans une relation	1.39 (1.04-1.86)	0.024		
A5 : se sent mal à l'aise en cas de relation proche	1.96 (1.32-2.91)	0.001	1.81 (1.18-2.76)	0.006
A6 : préfère n'avoir personne qui dépende de soi	1.58 (1.16-2.15)	0.004	1.46 (1.04-2.05)	0.027
Score total d'attachement anxieux (A1-A5)	1.15 (1.05-1.27)	0.003		
Score total d'attachement craintif (A4-A8)	1.10 (1.02-1.19)	0.013		
Score total d'attachement anxieux-craintif	1.07 (1.02-1.12)	0.003		
INTENSITÉ DE LA CONDUITE ADDICTIVE AUX MÉDICAMENTS				
D1 : impossible de résister	1.72 (1.37-2.17)	<0.001	1.48 (1.16-1.89)	0.002
D2 : sensation de tension avant la prise	1.40 (1.11-1.77)	0.005		
D3 : plaisir et soulagement pendant la prise	1.50 (1.24-1.82)	<0.001		
D4 : sensation de perte de contrôle	1.50 (1.21-1.84)	<0.001		
D5 : pensée fréquente à propos de la prise de médicaments	1.26 (1.05-1.51)	0.015		
D7 : tentatives d'arrêt/diminution/contrôle	1.28 (1.06-1.54)	0.012		
D8 : temps consacré important à prendre les médicaments	1.35 (1.02-1.78)	0.034		
D9 : besoin de temps pour se remettre de la consommation	1.37 (1.12-1.67)	0.002		
D10 : augmentation des prises pour faire face aux obligations	1.62 (1.33-1.98)	<0.001	1.40 (1.12-1.76)	0.003
D11 : restriction des activités sociales (amis, famille, loisirs, travail)	1.31 (1.10-1.57)	0.003		
D12 : poursuite malgré les conséquences négatives	1.28 (1.08-1.51)	0.004		
D13 : besoin d'en prendre de plus en plus pour avoir le même effet	1.32 (1.08-1.61)	0.007		
D14 : sensation de tension/irritabilité en l'absence du médicament	1.32 (1.11-1.58)	0.002		
Score total d'intensité de l'addiction	1.06 (1.03-1.09)	<0.001		
TRANSFERTS D'ADDICTION				
Alcool	2.91 (1.19-7.07)	0.019		
Internet	2.50 (1.06-5.90)	0.036		
Nombre de transferts d'addiction	1.22 (1.06-1.39)	0.005		

Légende : Des analyses de régression logistique univariées ont été réalisées à partir des facteurs significativement différents entre les patients avec et sans IMV. Seuls les résultats significatifs sont présentés. Des modèles multivariés ont été testés pour évaluer le rôle des différents items d'attachement anxieux et craintif, ainsi que l'influence des différents critères d'addiction de Goodman vis à vis des médicaments afin de mettre en évidence des facteurs explicatifs des IMV.

Abréviations : n = effectif de la population étudiée ; IMV = Intoxication Médicamenteuse Volontaire ; m = moyenne ; e-t = écart-type ; A1 à A8 = sous-items des dimensions d'attachement anxieux et craintif ; D4 à D9 = critères de Goodman mesurant l'intensité de la conduite addictive, TS = Tentatives de Suicide

FIGURE 1. Evolution épidémiologique du suicide et des tentatives de suicide en France



Légende : Les courbes de mortalité par suicide entre 1990 et 2010 sont présentées parallèlement aux courbes de tentatives de suicide entre 2004 et 2011.

Les courbes de mortalité par suicide correspondent aux taux de décès pour 100 000 habitants, standardisés par âge (selon population d'Eurostat UE+EFTA 2010). Sources : Inserm-CépiDc et Eurostat
 Les courbes de tentative de suicide correspondent au nombre de séjours et nombre de patients âgés de 10 ans et plus hospitalisés pour tentative de suicide en France métropolitaine par année d'après les données du PMSI-MCO entre 2004-2011. Sources : ATIH, analyses InVS.

ANNEXE 1. Comparaison des patients avec antécédent d'IMV suicidaire et d'IMV non suicidaire

	PATIENTS IMV suicidaires n=10	PATIENTS IMV non suicidaires n=21	p
CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES			
Age, m (e-t)	47.5 (8.9)	43.9 (15.2)	0.300
Sexe (femme), n (%)	7 (70.0%)	13 (61.9%)	1.000
Vit seul, n (%)	7 (70.0%)	9 (42.9%)	0.252
Activité professionnelle, n (%)			
- Emploi	1 (10.0%)	15 (71.4%)	0.002
- En recherche d'emploi	1 (10.0%)	1 (4.8%)	1.000
- Arrêt maladie-invalidité	8 (80.0%)	2 (9.5%)	<0.001
ANTÉCÉDENTS PSYCHIATRIQUES			
1 à 3 épisodes anxieux, n (%)	10 (100.0%)	20 (95.2%)	1.000
> 3 épisodes anxieux, n (%)	6 (60.0%)	15 (71.4%)	0.685
1 à 3 épisodes dépressifs, n (%)	10 (100.0%)	17 (81.0%)	0.277
> 3 épisodes dépressifs, n (%)	7 (70.0%)	10 (47.6%)	0.280
TRAITEMENT ACTUEL			
BZD anxiolytique n (%)	6 (60.0%)	16 (76.2%)	0.417
BZD hypnotique, n (%)	2 (20.0%)	11 (52.4%)	0.129
Antidépresseur, n (%)	5 (50.0%)	13 (61.9%)	0.701
Neuroleptique, n (%)	5 (50.0%)	2 (9.5%)	0.022
Thymorégulateur, n (%)	1 (10.0%)	1 (4.8%)	1.000
INTOXICATION MÉDICAMENTEUSE VOLONTAIRE			
Médicaments pris pour les IMV, n (%)			
- Benzodiazépine	6 (60.0%)	21 (100%)	0.007
- Neuroleptique / anti-histaminique H1	4 (40.0%)	1 (4.8%)	0.027
- Carbamate	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0.097
Motivations des IMV réalisées ou envisagées, n (%)			
- Dormir	4 (40.0%)	17 (81.0%)	0.040
- Ne pas souffrir	3 (30.0%)	14 (66.7%)	0.121
- Augmenter ses performances	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1.000
IMV impulsive, n (%)	6 (60.0%)	13 (61.9%)	1.000

Légende : Les patients ayant réalisé une IMV avec motivation suicidaire ont été comparés aux patients ayant réalisé une IMV sans motivation suicidaire sur le plan socio-démographique, des antécédents psychiatriques, de leur traitement psychotrope actuel et des caractéristiques des IMV.

Abréviations : n = effectif de la population étudiée ; IMV = Intoxication Médicamenteuse Volontaire ; m = moyenne ; e-t = écart-type ; BZD = benzodiazépine

ANNEXE 2. Comparaison des patients avec antécédent d'IMV suicidaire et non suicidaire

	PATIENTS IMV suicidaires n=10	PATIENTS IMV non suicidaires n=21	p
DIMENSION DE NÉVROSISME			
N1 : avoir une humeur variable, n (%)	8 (80.0%)	13 (61.9%)	0.428
N2 : « en avoir marre », n (%)	8 (80.0%)	14 (66.7%)	0.677
N3 : se considérer comme une personne nerveuse, n (%)	6 (60.0%)	15 (71.4%)	0.685
N4 : être facilement inquiet, n (%)	8 (80.0%)	15 (71.4%)	1.000
N5 : souffrir de ses nerfs, n (%)	8 (80.0%)	15 (71.4%)	1.000
N6 : se sentir souvent seul, n (%)	5 (50.0%)	6 (28.6%)	0.423
Score total de névrosisme, m (e-t)	4.3 (1.3)	3.7 (1.8)	0.490
DIMENSIONS D'ATTACHEMENT, m (e-t)			
A1 : ne fait pas assez confiance pour s'ouvrir aux autres	3.9 (1.3)	2.1 (1.2)	0.003
A2 : ne fait pas assez confiance pour avoir des relations proches	3.2 (1.2)	2.3 (1.2)	0.041
A3 : craint la déception en cas de rapprochement avec les autres	2.9 (1.5)	2.8 (1.1)	0.725
A4 : a peur de souffrir en cas d'engagement dans une relation	3.3 (1.7)	2.7 (1.6)	0.360
A5 : se sent mal à l'aise en cas de relation proche	3.3 (1.6)	2.2 (1.0)	0.050
A6 : préfère n'avoir personne qui dépende de soi	3.7 (1.3)	2.7 (1.5)	0.076
A7 : trouve que les gens ne veulent pas se rapprocher de soi	3.0 (1.8)	1.9 (1.4)	0.064
A8 : a peur que les gens ne nous acceptent pas	3.9 (1.4)	2.1 (1.5)	0.004
Score total d'attachement anxieux (A4-A8)	17.2 (4.9)	11.5 (4.4)	0.004
Score total d'attachement craintif (A1-A5)	16.6 (5.1)	12.1 (5.1)	0.025
Score total d'attachement anxieux-craintif	33.8 (9.2)	23.6 (8.7)	0.008
INTENSITÉ DE LA CONDUITE ADDICTIVE AUX MÉDICAMENTS, m (e-t)			
D1 : impossible de résister	4.4 (2.5)	4.1 (2.4)	0.763
D2 : sensation de tension avant la prise	3.0 (2.3)	2.8 (2.1)	0.808
D3 : plaisir et soulagement pendant la prise	5.2 (2.5)	4.1 (2.7)	0.309
D4 : sensation de perte de contrôle	5.5 (2.5)	2.5 (2.1)	0.004
D5 : pensée fréquente à propos de la prise de médicaments	4.3 (2.6)	3.2 (2.3)	0.237
D6 : moments consacrés plus intenses et fréquents	2.6 (2.2)	2.5 (2.0)	0.855
D7 : tentatives d'arrêt/diminution/contrôle	5.8 (1.6)	5.1 (2.6)	0.479
D8 : temps consacré important à prendre les médicaments	3.4 (2.0)	1.6 (1.4)	0.004
D9 : besoin de temps pour se remettre de la consommation	4.9 (2.1)	2.7 (2.1)	0.014
D10 : augmentation des prises pour faire face aux obligations	4.9 (2.3)	4.5 (2.5)	0.710
D11 : restriction des activités sociales (amis, famille, loisirs, travail)	4.9 (2.8)	3.2 (2.2)	0.107
D12 : poursuite malgré les conséquences négatives	5.2 (2.4)	4.5 (2.5)	0.439
D13 : besoin d'en prendre de plus en plus pour avoir le même effet	3.5 (2.3)	2.8 (2.4)	0.548
D14 : sensation de tension/irritabilité en l'absence du médicament	5.6 (1.8)	4.1 (2.5)	0.120
Score total d'intensité de la consommation	63.2 (19.6)	47.6 (17.2)	0.024
TRANSFERT D'ADDICTION			
Sucreries, n (%)	6 (60.0%)	11 (52.4%)	1.000
Tabac, n (%)	5 (50.0%)	8 (38.1%)	0.701
Café, n (%)	9 (90.0%)	7 (33.3%)	0.006
Alcool, n (%)	5 (50.0%)	9 (42.9%)	1.000
Jeux de hasard, n (%)	3 (30.0%)	1 (4.8%)	0.087
Cannabis, n (%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1.000
Sport, n (%)	4 (40.0%)	9 (42.9%)	1.000
Travail, n (%)	4 (40.0%)	12 (57.1%)	0.458
Sexe, n (%)	2 (20.0%)	9 (42.9%)	0.262
Stupéfiants, n (%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1.000
Jeux vidéo, n (%)	3 (30.0%)	2 (9.5%)	0.296
Boissons sucrées-gazeuses, n (%)	4 (40.0%)	8 (38.1%)	1.000
Aliments salés-sucrées, n (%)	5 (50.0%)	8 (38.1%)	0.701
Achats compulsifs, n (%)	4 (40.0%)	11 (52.4%)	0.704
Internet, n (%)	5 (50.0%)	11 (52.4%)	1.000
Nombre de transferts d'addiction, m (e-t)	6.0 (3.1)	5.4 (3.3)	0.003

Légende : Les patients ayant réalisé une IMV avec motivation suicidaire ont été comparés aux patients ayant réalisé une IMV sans motivation suicidaire sur le plan des dimensions psychopathologiques de névrosisme et d'attachement, ainsi qu'en fonction de l'intensité de la relation addictive aux médicaments et des transferts d'addiction. Pour rappel, les transferts d'addiction correspondent au nombre de patients ayant exprimé utiliser les différents produits ou comportements mentionnés en l'absence de médicaments.

Abréviations : n = effectif de la population étudiée ; IMV = Intoxication Médicamenteuse Volontaire ; m = moyenne ; e-t = écart-type ; A1 à A8 = sous-items des dimensions d'attachement anxieux et craintif ; D1 à D14 = critères de Goodman mesurant l'intensité de la conduite addictive

RÉFÉRENCES

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapport Juin 2014. Disponible à l'adresse : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines. Point d'information. Saint-Denis, 25 Septembre 2012, 3p.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapport Juin 2014. 36p. Disponible à l'adresse : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes. Compte-rendu de 96^{ème} réunion du 14 février 2012. Saint-Denis, 19 Avril 2012, 24p.
- Alonso, J., Angermeyer, M.C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T.S., Bryson, H., de Girolamo, G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J.M., Katz, S.J., Kessler, R.C., Kovess, V., Lépine, J.P., Ormel, J., Polidori, G., Russo, L.J., Vilagut, G., Almansa, J., Arbabzadeh-Bouchez, S., Autonell, J., Bernal, M., Buist-Bouwman, M.A., Codony, M., Domingo-Salvany, A., Ferrer, M., Joo, S.S., Martínez-Alonso, M., Matschinger, H., Mazzi, F., Morgan, Z., Morosini, P., Palacín, C., Romera, B., Taub, N., Vollebergh, W.A. ; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project.. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;420:55-64.
- Andover, M.S., Gibb, B.E. Non-suicidal self-injury, attempted suicide, and suicidal intent among psychiatric inpatients. *Psychiatry Res.* 2010;178:101-105.
- Avery, S.N., Clauss, J.A., Blackford, J.U. The Human BNST: Functional Role in Anxiety and Addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:126-141.
- Bachhuber, M.A., Hennessy, S., Cunningham, C.O., Starrels, J.L. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health.* 2016;106:686-688.
- Baetens, I., Claes, L., Willem, L., Muehlenkamp, J., Bijttebier, P. The relationship between non-suicidal self-injury and temperament in male and female adolescents based on child- and parent report. *Pers Indiv differ.* 2011;50:527-530.
- Battaglia, N., Décamps, G., Idier, L. Elaboration of the Addictive Intensity Evaluation Questionnaire (AIEQ): Evaluation of addictive behaviors and co-addictions with or without substances. *Psychologie française.* 2010;55:279-94.
- Bioulac, S., Bourgeois, M., Ekouevi, D.K., Bonnin, J.M., Gonzales, B., Castello, M.F. Predictive factors of suicide? an 8-year-long prospective longitudinal study of 200 psychiatric inpatients. *Encephale.* 2000;26:1-7.
- Bjomaas, M.A., Hovda, K.E., Heyerdahl, F., Skog, K., Drottning, P., Popdahl, A., Jacobsen, D., Ekeberg, O. Suicidal intention, psychosocial factors and referral to further treatment: a one-year cross-sectional study of self-poisoning. *BMJ Psychiatry.* 2010;10:58.
- Blasco-Fontecilla, H., Artieda-Urrutia, P., Berenguer-Elias, N., Garcia-Vega, J.M., Fernandez-Rodriguez, M., Rodriguez-Lomas, C., Gonzales-Villalobos, I., Iruela-Cuadrado, L., De Leon, J. Are Major repeater patients addicted to suicidal behavior ? *Adicciones.* 2014 ;26 :321-333.
- Blasco-Fontecilla, H., Fernandez-Fernandez, R., Colino, L., Fajardo, L., Perteguer-Barrio, R., De Leon, J. *Front Psychiatry.* 2016 ;7 :8. doi: 10.3389/fpsy.2016.00008. eCollection 2016. Review.

- Brezo, J., Paris, J., Hébert, M., Vitaro, F., Tremblay, R., Turecki, G. Broad and narrow personality traits as markers of one-time and repeated suicide attempts: a population-based study. *BMC Psychiatry*. 2008;8:15.
- Camidge, D.R., Wood, R.J., Bateman, D.N. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:613-619.
- Chan-Chee, C., et Jezewski-Serra, D. Hospitalisations pour tentatives de suicide entre 2004 et 2007 en France métropolitaine. Analyse du PMSI-MCO. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2011;47-48:492-496.
- Coben, J.H., Davis, S.M., Furbee, P.M., Sikora, R.D., Tillotson, R.D., Bossarte, R.M. Hospitalizations for poisoning by prescription opioids, sedatives, and tranquilizers. *Am J Prev Med*. 2010;38:517-524.
- Cornelius, J.R., Salloum, I.M., Day, N.L., Thase, M.E., Mann, J.J. Patterns of suicidality and alcohol use in alcoholics with major depression. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20:1451-1455.
- Courtet, P., Baud, P., Abbar, M., Boulenger, J.P., Castelnau, D., Mouthon, D., Malafosse, A., Buresi, C., 2001. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*. 2001;6:338-341.
- Deisenhammer, E.A., Ing, C.M., Strauss, R., Kemmler, G., Hinterhuber, H., Weiss, E.M. The duration of the suicidal process: how much time is left for intervention between consideration and accomplishment of a suicide attempt? *J Clin Psychiatry*. 2009;70:19-24.
- Dematteis, M., Pennel, L. Addictions et sommeil. In : M., Reynaud, L., Karila, H.J., Aubin, A., Benyamina (Eds), *Traité d'Addictologie*, 2^{ème} Edition. Paris : Lavoisier, 2016. pp161-176.
- Dematteis, M., Pennel, L. Théories neurobiologiques de l'addiction. In : M., Reynaud, L., Karila, H.J., Aubin, A., Benyamina (Eds), *Traité d'Addictologie*, 2^{ème} Edition. Paris : Lavoisier, 2016. pp56-71.
- Eddleston, M., Karunaratne, A., Weerakoon, M., Kumarasinghe, S., Rajapakshe, M., Sheriff, M.H., Buckley, N.A., Gunnell, D. Choice of poison for intentional self-poisoning in rural Sri Lanka. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44:283-286.
- Flores, P.J. Addiction as an attachment disorder: implications for group therapy. *Int J Group Psychother*. 2001;51:63-81.
- Forman, E.M., Berk, M.S., Henriques, G.R., Brown, G.K., Beck, A.T. History of multiple suicide attempts as a behavioral marker of severe psychopathology. *Am J Psychiatry*. 2004;161:437-443.
- Fortuna, K., Roisman, G.I. Insecurity, stress, and symptoms of psychopathology: contrasting results from self-reports versus interviews of adult attachment. *Attach Hum Dev*. 2008;10:11-28.
- Francis, L.J., Brown, L.B., Philipchalk, R. The development of an abbreviated form of the Revised Eysenck Personality Questionnaire (EPQR-A): its use among students in England, Canada, the USA and Australia. *Person Indiv Diff*. 1992;13:443-449.
- Gasquet, I., Negre-Pages, L., Fourrier, A., Nachbaur, G., El-Hasnaoui, A., Kovess, V., Lépine, J.P. Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study. *Encephale*. 2005;31:195-206.
- Goodman, A. Addiction: definition and implications. *Br J Addict*. 1990;85:1403-1408.
- Griffin, D., Bartholomew, K. Models of the self and other: fundamental dimensions underlying measures of adult attachment. *J Pers Soc Psychol*. 1994;67:430-445.
- Groholt, B., and Ekeberg, O. Prognosis after adolescent suicide attempt: mental health, psychiatric treatment, and suicide attempts in a nine years follow-up study. *Suicide Life Threat Behav*. 2009;39:125-136.
- Guédénéy, N., Fermanian, J., Bifulco, A. Construct validation study of the Relationship Scales Questionnaire (RSQ) on an adult sample. *Encephale*. 2010;36:69-76.
- Hawton, K., and Van Heeringen, K. Suicide. *Lancet*. 2009;373:1372-1381.

- Haxaire, C. « Calmer les nerfs » : automédication, observance et dépendance à l'égard des médicaments psychotropes. *Sciences Sociales et Santé*. 2002;20:63-88.
- Hovda, K.E., Bjornaas, M.A., Skog, K., Opdahl, A., Drotning, P., Ekeberg, O., Jacobsen, D. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (I): pattern of poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46:35-41.
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Collection Expertise collective. Paris : Les Editions Inserm, 2012.
- Kreitman, N. Parasuicide. London : Wiley, 1977.
- Labourel, H., Ladwig, M., Maurin, C., Saviuc, P., Danel, V., Loizzo, F., Menthonnex, E. Analyse épidémiologique des intoxications médicamenteuses volontaires aiguës : prise en charge par un service mobile d'urgence et de réanimation. *Rev Med Liege*. 2006;3:185-189.
- Laget, J., Plancherel, B., Bolognini, M., Stéphan, P., Taieb, O., Perdereau, Curt, F., Halfon, O., Corcos, M., Jeammet, P. Tentatives de suicide et dépendance. In : M., Corcos, M., Flament, P., Jeammet (Eds), Les conduites de dépendance : dimensions psychologiques communes. Paris : Masson. 2003, pp. 311-332.
- Lamprecht, H.C., Pakrasi, S., Gash, A., Swann, A.G. Deliberate self-harm in older people revisited. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:1090-1096.
- Lapeyre-Mestre, M., Damase-Michel, C., Adams, P., Michaud, P., Montastruc, J.L. Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependence: a pilot study. *Community pharmacists of the Midi-Pyrénées. Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52:37-39.
- Lovallo, W.R. Early life adversity reduces stress reactivity and enhances impulsive behavior: implications for health behaviors. *Int J Psychophysiol*. 2013;90:8-16.
- MacLaren, V.V., and Best, L.A., 2010. Nonsuicidal self-injury, potentially addictive behaviors, and the Five Factor Model in undergraduates. *Pers Individ Differ*. 2010;49:521-525.
- Mann, J.J., Apter, A., Bertolote, J., Beautrais, A., Currier, D., Haas, A., Hegerl, U., Lonnqvist, J., Malone, K., Marusic, A., Mehlum, L., Patton, G., Phillips, M., Rutz, W., Rihmer, Z., Schmidtke, A., Shaffer, D., Silverman, M., Takahashi, Y., Varnik, A., Wasserman, D., Yip, P., Hendin, H. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA*. 2005;294:2064-2074.
- Mateos Rodríguez, A.A., Huerta Arroyo, A.H., Benito Vellisca, M.A. The epidemiology of suicide attempts using drugs. *Emergencias*. 2007; 19:251-254.
- Mauri, M.C., Cerveri, G., Volonteri, L.S., Fiorentini, A., Colasanti, A., Manfré, S. Parasuicide and drug self-poisoning: analysis of the epidemiological and clinical variables of the patients admitted to the Poisoning Treatment Centre (CAV), Niguarda General Hospital, Milan. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2005;28:1-5
- Menecier, P., Texier, M.A., Las, R., Ploton, L. Peut-on parler d'ivresse benzodiazépinique ? À propos d'intoxications benzodiazépiniques aiguës, ni suicidaires ni mortifères. *Encephale*. 2012;38:25-30.
- Michel, G., Aquaviva, E., Aubron, V., Purper-ouakil, D. Suicides : mieux comprendre, pour prévenir avec plus d'efficacité. In : F. Beck, P. Guilbert, A. Gautier (Eds). *Baromètre santé 2005*. Saint-Denis: Inpes. 2007;487-506.
- Misson, H., Mathieu, F., Jollant, F., Yon, L., Guillaume, S., Parmentier, C., Raust, A., Jausse, I., Slama, F., Leboyer, M., Bellivier, F., Courtet, P. Factor analyses of the Suicidal Intent Scale (SIS) and the Risk-Rescue Rating Scale (RRRS): toward the identification of homogeneous subgroups of suicidal behaviors. *J Affect Disord*. 2010;121:80-87.
- Monnin, J., Thiemard, E., Vandiel, P., Nicolier, M., Tio, G., Courtet, P., Bellivier, F., Sechter, D., Haffen, E. Sociodemographic and psychopathological risk factors in repeated suicide attempts: gender differences in a prospective study. *J Affect Disord*. 2012;136:35-43.
- Mouquet, M.C., et Bellamy, V. Suicides et tentatives de suicide en France. *Etudes et Résultats*. 2006;488:1-8.

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Self-harm, The NICE guideline on longer-term management. NICE Clinical Guideline 133. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2012, p414.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Self-harm, The short-term physical and psychological management and secondary prevention of self harm in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 16. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2004, p200.
- Nock, M.K. Actions speak louder than words : an elaborated theoretical model of the social functions of self-injury and other harmful behaviors. *Appl Prev Psychol.* 2008;12:159-168.
- Nock, M.K., Joiner, T.E. Jr, Gordon, K.H., Lloyd-Richardson, E., Prinstein, M.J. Non-suicidal self injury among adolescents: diagnostic correlates and relation to suicide attempts. *Psychiatry Res.* 2006;144:65-72.
- Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Drogues, Chiffres clés, 6^e édition. OFDT, Saint Denis. Juin 2015. 8p.
- Observatoire National du Suicide (ONS). Suicide. Connaître pour prévenir : dimensions nationales, locales et associatives. 2^{ème} rapport. N. Fourcade, F. von Lenep (Eds). DREES, 2016. Disponible à l'adresse : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2e_rapport_de_l_observatoire_national_du_suicide.pdf
- Olfson, M., King, M., Schoenbaum, M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:136-42.
- Owens, D., Horrocks, J., House, A. Fatal and non-fatal repetition of self-harm: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2002;181:193-199.
- Peles, E., Schreiber, S., Adelson, M. Documented poor sleep among methadone-maintained patients is associated with chronic pain and benzodiazepine abuse, but not with methadone dose. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19:581-588.
- Pennel, L., Quesada, J.L., Begue, L., Dematteis, M. Is suicide under the influence of alcohol a deliberate self-harm syndrome ? An autopsy study of lethality. *J Affect Disord.* 2015;177:80-85.
- Pennel, L., Quesada, J.L., Dematteis, M. Suicide attempts: A simple personality-based tool to screen vulnerability to repeated attempts. 2016. Article en cours d'évaluation.
- Prescott, K., Stratton, R., Frever, A., Hall, I., Le Jeune, I. Detailed analyses of self-poisoning episodes presenting to a large regional teaching hospital in the UK. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:260-268.
- Reboul, M. Etude transversale observationnelle de la balance bénéfico-risque des traitements par benzodiazépines et/ou antidépresseurs auprès de patients interrogés par auto-questionnaires en officine. Thèse pour le diplôme de Doctorat en Pharmacie, Grenoble, 28 Février 2013, 96p.
- Scoliers, G., Portzky, G., van Heeringen, K., Audenaert, K. Sociodemographic and psychopathological risk factors for repetition of attempted suicide: a 5-year follow-up study. *Arch Suicide Res.* 2009;13:201-213.
- Simon, T.R., Swann, A.C., Powell, K.E., Potter, L.B., Kresnow, M., O'Carroll, P.W. Characteristics of Impulsive Suicide Attempts and Attempters. 2001;32(supp):49-59.
- Suokas, J., and Lonnqvist, J. Suicide attempts in which alcohol is involved: a special group in general hospital emergency rooms. *Acta Psychiatr Scand.* 1995;91:36-40.
- Suominen, K., and Lonnqvist, J. Determinants of psychiatric hospitalization after attempted suicide. *Gen Hosp Psychiatry.* 2006;28:424-430.
- Suominen, K.H., Isometsä, E.T., Lonnqvist, J.K. Attempted suicide and psychiatric consultation. *Eur Psychiatry.* 2004;19:140-145.
- Tournier, M., Grolleau, A., Cougnard, A., Molimard, M., Verdoux, H. Factors associated with choice of psychotropic drugs used for intentional drug overdose. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259:86-91.

- Vlad, I.A., Fatovich, D.M., Fenner, S.G., Daly, F.F., Soderstrom, J.H.M., Burrows, S.A. Patient perceptions of the potential lethality associated with deliberate self-poisoning. *Emerg Med Australas.* 2011;23:580-586.
- Widlocher, D., Facy, F., Casadebaig, F., Thurin, J.M. Consommation de psychotropes et morbidité en population générale : indicateur de santé mentale. Analyse seconde des données de l'enquête INSEE-CREDES sur la santé et les soins médicaux 1991-1992. Convention MIRE/Inserm, Rapport final, Tome 1, 1997, 128p.

IV. MODÉLISATION COMPORTEMENTALE ET APPROCHE DIMENSIONNELLE

a. Modélisation dimensionnelle des conduites addictives et suicidaires

Ces quatre premières études ont confirmé l'existence de mécanismes addictifs de certaines conduites suicidaires et d'un phénotype clinique spécifique.

La cinquième étude avait pour objectif de caractériser la dynamique générale de ces conduites auto-agressives notamment chez l'animal, où la motivation suicidaire n'existerait pas, sauf chez quelques espèces qui auraient certaines capacités à avoir conscience de leur propre existence. Cette revue de la littérature sur les liens entre addiction et comportement auto-agressif chez l'animal a permis de mettre en évidence les différents endophénotypes communs contribuant à l'émergence de ces comportements. Un modèle de compréhension global et dimensionnel récapitulatif permet d'ouvrir ensuite sur les perspectives thérapeutiques et préventives applicables aux IMVr.

Article 5 (en préparation) : Pennel L., Dematteis M. Contribution of animal models to understanding of the pathophysiological relationship between addiction and repeat suicide attempts

Ce travail a fait l'objet d'une communication orale, intitulée « Conduites suicidaires répétées : Quels liens avec l'addiction ? » lors d'une journée organisée par Le nouvel Hôpital de Navarre, à Vernon, le 10 mars 2016, sur la thématique « Les addictions, un défi pour la psychiatrie ».

Contribution of animal models to understanding of the pathophysiological relationship between addiction and repeat suicide attempts

Lucie PENNEL (MD)^{1,2,3}, Maurice DEMATTEIS (MD, PhD)^{1,3}

¹Univ. Grenoble Alpes, Faculty of Medicine, Grenoble, F-38042, France

²INSERM U1042, HP2 Laboratory, Grenoble F-38042, France

³CHU Grenoble Alpes, Department of Addiction Medicine, Grenoble F-38043, France

ABSTRACT

Suicide attempts are recognized as the major risk factor for suicide. They are 10 to 40 times more common than suicide and are in progression over the last ten years. Paradoxically, repeat suicide attempt (RSA) is a poorly understood disorder and subsequently inappropriately assessed, prevented and treated. Indeed, RSA is usually considered as a consequence of a mood disorder whereas growing evidence suggests a behavioral dynamics similar to those of addictions. Although suicide is very uncommon and even considered inexistent in animals, experimental studies provide models of self-injurious behavior (SIB) that occurs independently of a suicidal intent, as observed with self-harm in humans. By dissecting and comparing SIB and addiction through their respective behavioral dimensions (impulsivity, compulsions, and automatic repetition), animal models have helped deciphering some of the RSA pathophysiology. Interestingly, endophenotypes such as impulsivity, aggressiveness, anhedonia and some cognitive impairment in suicidal behaviors have been explored through models studying the reward system (one of the main system involved in addiction). Through a narrative synthesis of the literature, we showed that SIB and addiction share environmental risk factors, genetic vulnerability, epigenetic alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the stress response, and neurobiological alterations involving similar neurotransmissions and neurocircuitries. In light of this integrative assessment of transdiagnostic symptoms, such a translational approach provides evidence for a more comprehensive pathophysiology of RSA, therefore contributing to propose novel preventive and therapeutic options for patients with RSA.

Key words: repeat suicide attempts, self-harm, self-injurious behavior, endophenotypes, animal models, addiction

Abbreviations

SA = suicide attempt

NSSI = non-suicidal self-injury

SB = suicidal behavior

RSB = repeat suicidal behavior

NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence

OFC = orbitofrontal cortex

EPM = elevated plus maze

OCD = obsessive compulsive disorder

vmPFC = ventromedial prefrontal cortex

ACC = and anterior cingulate

IGT = the Iowa Gambling task

HPA axis = hypothalamic-pituitary-adrenal axis

CSF = cerebrospinal fluid

INTRODUCTION

More than 800 000 suicide deaths were recorded by the World Health Organisation in 2012 that represents an annual global age-standardized suicide rate of 11.4 per 100000 population. The suicide mortality rate in France and Belgium are amongst the highest in Europe, with an annual rate of 18-19 per 100000 people (ONS, 2014; CPS, 2016). Interestingly, both countries have also the highest consumption of benzodiazepines (OICS, 2010). A prior history of suicidal behavior is recognized as the most important risk factor for both attempted and completed suicide (Oquendo and Baca-Garcia, 2014). Attempted suicide is 10 to 40 times more common than completed suicide (Hawton and van Heeringen, 2009), and increased between 2005 and 2010. After one attempt, repetition rate is 16 to 50% at 1 year after hospitalisation (Owens et al., 2002; Bille-Brahe et al., 1997; Mendez-Bustos et al., 2013), with a mortality rate of 1-6% within the first year (Hawton, 2009). But hospitalized suicide attempts (SA) could just be the tip of the iceberg since, according to a French survey, only 58% of respondents that reported a SA in the past 12 months were hospitalized (Miche et al., 2007).

Repeat SA is a highly prevalent but poorly identified disorder, often not recognized by practitioners due to fluctuations in suicidal intent and variations in suicide methods from one attempt to another (Cooper et al., 2005). Currently, each SA is often considered as a discrete event, often as a consequence of another disorder, and the repetition is not taken into account in clinical evaluations (Malone et al., 1995; Oquendo and Baca-Garcia, 2014) as well as previous self-agressions. As mentioned in the DSM-5 (APA, 2013), there is a clear distinction between non-suicidal self-injury (NSSI) and suicidal behavior (SB) disorder, the first excluding the wish to die and self-poisoning. However, studies and routine clinical practice suggest that repeats suicidal behavior (RSB) may have different clinical expressions overtime, with various suicidal intentionalities, lethalties and means used, alternating or often succeeding to a history of NSSI (Cooper et al., 2005; Hawton et al., 2012). Moreover, each SA, whatever the method, constitutes a further step towards a completed suicide (Hawton and van Heeringen, 2009). Patients who self-harm with low suicidal intent are at greater risk of subsequent SB, most often by self-poisoning (Andover et al., 2010; Nock et al., 2006). Besides, a previous self-poisoning or self-injury whatever its suicidal intent, is at higher risk of subsequent completed suicide than the wish to die expressed before the suicide, the risk increasing by more than two compared to the intentionality (Cooper et al., 2005). These results suggest that behavior is more influent on subsequent behavior than the suicidal ideations.

The multiple definitions found in the literature, and the absence of consensus for many years, highlight the difficulty to characterise clearly SB disorder, and distinguish clearly RSB and NSSI. It is often identified as a clinical expression of mood or borderline personality disorders, while suicidal vulnerability would be independent of psychiatric and personality disorders (Qin et al., 2002; Leboyer et al., 2005). It is one of

the reasons why SB have been defined in the DSM-5 as a separate psychiatric diagnosis and no longer presented only as a consequence of other disorders (Oquendo and Baca-Garcia, 2014).

Unlike the DSM-5, which established a clear distinction between NSSI and SB, other institutions and specialists of self-aggression behaviors chose to not consider the presence or absence of suicidal intent, in order to propose treatments adapted to self-aggressive behaviors « irrespective of the apparent purpose of the act » (Table 1, Figure 1). For example, Nock et al., (2008) use the term “self-injurious behavior” that refers to any behavior in which a person directly and deliberately inflicts injury upon the self, including both suicidal and non-suicidal self-injury.

In a perspective to provide more suitable care, the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2004 ; 2012) proposed guidelines on short and long-term management of self-harm, and defined the term of self-harm as referring to « any act of self-poisoning or self-injury carried out by an individual irrespective of motivation (Hawton et al., 2003). According to the NICE, it became an evidence that the motivation is complex and does not correspond neatly to one of the categories of “parasuicide” (Kreitman et al., 1969) or “attempted suicide”. Besides, the terms “deliberate” or “intentional” are not clear enough and can be considered as judgemental.

Lastly, some authors consider NSSI and SB on a same continuum, NSSI representing a less serious form (Linehan, 2000 ; Stanley et al., 1992), and including a field of superposition of the two troubles. Associated or not with NSSI, RSB raises many psychopathological and therapeutic questions, as RSB encompasses a broad spectrum of behaviors. However, accumulating evidence suggests that SB, especially when they are repeated, could be driven by mechanisms similar to those of addiction (Blasco-Fontecilla et al., 2014; 2016). There are indeed epidemiological, behavioral and biological evidence.

1. Epidemiological evidence: SB and RSB coexist with addictions. Substance abuse is the most reported diagnosis in completed suicides (Yoshimasu et al., 2008). Alcohol use disorder is a usual comorbidity of RSB (Conner and Duberstein, 2004), that suggests the hypothesis of a common vulnerability.

2. Behavioral evidence: NSSI and addictions share impulsive and compulsive dimensions. NSSI is characterised by an intolerable feeling of internal tension followed by an increased anxiety, agitation and anger (Muehlenkamp, 2005), leading to a sudden, irresistible self-injury without systematic suicidal thoughts (Pattison and Kahn, 1983). Addiction installation progresses from impulsivity to compulsivity. Its behavioral sequence starts with preoccupation, craving, followed by intoxication with relief and negative affects (Edwards and Koob, 2012). This sequence is also seen in pathological behaviors induced by dopamine agonists in Parkinson’s disease, that include pathological gambling, hyper-sexuality, compulsive shopping or eating, and punding (Fasano and Petrovic, 2010). These disorders are classified

as "impulse control disorders" or as analogous "repetitive and reward-seeking behavior syndromes" (Voon, 2004; Voon et al., 2007). Moreover, Parkinson's disease patients with punding are at greater risk for the dopamine dysregulation syndrome and for self-medication (Evans et al., 2004, Giovannoni et al., 2000; Pezzella et al., 2005). Impulsive self-medication could be linked to a dopaminergic dysregulation vulnerability. Currently it is now admitted that repeat NSSI might be similar to an addictive behavior (APA, 2013), sharing specific clinical symptoms such as craving. Concerning RSB, only recent studies suggest common behavioral patterns with addictive behaviors (Blasco-Fontecilla et al., 2014; 2016).

3. Neurobiological evidence: serotonergic, dopaminergic and opioidergic alterations could be implicated in both disorders. Impulsivity and anxiety in repeated self-harms may rely on serotonin dysregulation (Krysinska et al., 2006). The dopaminergic pathway appears strongly implicated in the emergence of self-harm and SA in non-depressed patients, and would be related to suicidal behaviors but not its lethality (Pitchot et al., 2001 (a, b); Sher et al., 2006). A dysfunctional dopaminergic pathway seems common to self-harm and addiction, particularly concerning genetic polymorphism for D4 dopamine receptor. Elevated met-enkephalin plasma levels during self-harm (Coid et al., 1983; Chapman et al., 2006) could reinforce the repetitive character of self-aggressions (Gardner et al., 1985). Lastly the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis could be highly involved in the emergence of suicidal behaviors (Turecki et al., 2012).

As proposed for self-harm in the NICE guidelines, studying RSB regardless of intentionality could provide valuable insights into the underlying mechanisms and delineate novel therapeutic strategies. In this perspective, animal models allow studying self-harm behaviors independently of suicidal intentionality as the latter is supposed to not exist in animals (Preti et al. 2007). The article reviews the animal models that provide potential links between SIB and addictions, successively addressing behavioral, neurobiological, genetic and pharmacological evidence.

AVAILABLE MODELS: ADVANTAGES AND LIMITS

The complexity of the disease due to multifactoriality and confounders (heterogeneity of suicidal behaviors, variability of environmental factors, genetic components) limits the understanding of repeat SA. Animal models allow studying the pathophysiology and treatment of a human disease in an ethical, simplified, reproducible and standardized manner. Animal models used to mimic and study behaviors are either spontaneous or induced. Their validation requires the fulfillment of at least one of three criteria (Willner, 1984; Belzung and Lemoine, 2011):

- i) face validity (McKinney and Bunney, 1969) or isomorphism: isomorphic models display symptoms similar to those of the human disease although the cause and pathophysiology may differ (Soubrié and Simon, 1989);
- ii) construct validity or homology (Cronbach and Meehl, 1955): homologous models share the cause or pathophysiology of the human disease (Soubrié and Simon, 1989);
- iii) predictiveness (Geyer and Markou, 1995): predictive models respond to treatment similarly to the human disease.

Usually, models are only partially isomorphic, as they focus on limited aspects of the human disease and regarding suicide, there is no isomorphic animal model (Courtet et al., 2011). While vulnerability to suicidal behaviors can be individually conceptualized from components of character and temperament, the lethal issue involves social interactions, such as conflicts, that are particularly difficult to model in the animal (Preti, 2011). Furthermore, the will to die and an active and organized suicidal behavior would not exist in animals (Preti, 2007). The suicidal intent implies abstraction and prediction capacities which are functions of the orbitofrontal cortex (OFC) (Kringelbach, 2005), particularly developed in humans compared with animals (Defelipe, 2011) (Figure 2). In contrast, surgical or neurotoxic OFC lesions in monkeys lead to deficits in representing expected outcomes (Baxter and Croxson, 2013). It is the main reason why studying SIB in animals provides experimental models of some self-destructive behaviors in humans, that are mostly low-planned and repeated.

BEHAVIORAL EVIDENCE

Endophenotypes involved in suicidal behaviors

Although suicide is uncommon in nonhuman species, self-destructive behaviors in animals are well established (Preti, 2007). However, no animal model has provided a global understanding, but different personality traits related to human suicidal behavior can be investigated (Malkesman et al., 2009), especially **impulsivity** and **irritability** (Brezo et al., 2006) and their correlation to **aggressivity** (Joireman et al., 2003) which are the main endophenotypes for suicide. These traits are explored using different animal tests, which are based on the reward model.

Impulsivity is an insufficient behavioral inhibition, with failure of considering the consequences of a behavior and to postpone reward (Pattij and Vanderschuren, 2008). One of the models most used for testing impulsivity is *the operant delayed reinforcement task*. The task differentiates animals that choose

a small immediate gain from those who are able to wait for a larger but delayed quantity of reinforcer. Interestingly most of human suicidal behaviors are impulsive, the time between the decision making and the attempt being often from only minutes to few hours (Beautrais, 2007). Impulsivity is also a well known endophenotype of addictions (Belin et al., 2016).

Irritability results from a reduced control over emotions leading to an irascible and choleric behavior (Snaith and Taylor, 1985). The first choice of animal model is *withdrawal of psychoactive drugs* in rodents, especially for opiate drugs (Rasmussen et al., 1990). These models help understanding suicides in patients with substance use disorders, and also show that suicide shares psychopathological alterations with substance use disorders. While in human, irritability is considered as a subjective parameter (Meyer and Hautzinger, 2003), it could be in fact a precursor of a compulsive action. Irritability can be identified during the period of tension rising before the behavioral ritual, similarly to the period preceding the substance intake in addiction.

Among endophenotypes linked to suicidal behaviors, **the disadvantageous decision making** would be a trait widely found in suicide attempters and self-harming adolescents (Courtet et al., 2011), attention-deficit/hyperactivity disorder, mania, aggressive personality disorders, drug addiction (Bechara and Damasio, 2002), schizophrenia, obsessive compulsive disorders and obesity (Brand et al., 2006), independently from axis-I disorders (Jollant et al., 2005). One study found decision-making alterations in asymptomatic relatives of alcoholics that suggests heritability (Lovallo et al., 2006). In animals, an adapted version of *the Iowa Gambling task* (food reward instead of money) has been used to assess these alterations. Rats nose-poke among four holes to obtain the food reward, but two of the four options are more disadvantageous in the long term despite an immediate higher reward. The task is completed with the assessment of **the risk taking dimension** using the light/dark emergence test (Dellu et al., 1996) and the elevated plus-maze (Cruz et al., 1994) to assess animals in anxiogenic situations (i.e. rats in the light compartment or open arm). Rats that systematically chose the disadvantageous option, whatever the task complexity or the level of food restriction, are more sensitive to immediate reward and present a higher risk taking in anxiogenic situations.

Anhedonia is another endophenotype of suicidal behaviors. Amongst depression models, two of them have highlighted the narrow links between anhedonia and the reward system, e.g. *the brain stimulation reward thresholds*, and *the test for rodent preference for a sweet solution*. A reduction in preference for a sucrose solution would correspond to a decreased sensitivity to reward and could reflect anhedonia (Willner et al., 1992). Anhedonia is also a feature of addictions, due to an elevated threshold stimulation to feel hedonic response and likely contributing to the sensation-seeking dimension. Through electrical self-stimulation of the medial forebrain, the brain stimulation reward threshold test has highlighted hedonic deficits after chronic stress. Elevation in reward thresholds have been observed in the ventral tegmental

area and are sensitive to antidepressants (Moreau, 1997). The sucrose consumption test evaluates the preference fluctuation for a sucrose solution in rats under different stress conditions, which reflects sensitivity to reward. Most of rat studies have shown a decreased appetency for sweet solutions, but others have reported an increase (Muscat and Willner, 1992; Katz, 1982). These models highlight conditions that can lead to anhedonia and how animals react by stopping or increasing sensation seeking.

Environmental risk factors, childhood trauma and stress factors

Different **environmental risk factors** are common to self-harm and addiction. Childhood abuse or neglect, and disrupted parenting are major risks of SB (Affi et al., 2009) and RSB (Lopez-Castroman et al., 2011) in adulthood. In animal models, *maternal deprivation* has especially contributed to the understanding of immediate and long-lasting effects on behavior. Increased self-administration of alcohol (Fahlke et al., 2000) and self-endangering behavior (Tiefenbacher et al., 2005) are developed in maternally-deprived monkeys. When cared for by an inanimate surrogate mother, maternally-deprived monkeys have less symptoms of distress (Kraemer et al., 1991). *Maternal tactile deprivation* may be more stressful on the stress system than deprivation of vital needs such as food (Eghbal-Ahmadi et al., 1999). Other restrictions in adult monkeys (*being in a limited environment, single housing*) lead to self-injurious behavior (Novak, 2003). Mother-reared monkeys raised indoors have a thirty-fold increased risk of developing SIB compared to outdoor raised monkeys. Furthermore, monkeys *raised in a nursery* are eleven times more likely to present SIB and compulsive stereotypies compared to those mother-reared indoors (Rommeck et al., 2008). However, although isolation can lead to SIB, only 10-14% of adult individually housed primates engaged in self-injury (Reinhardt and Rossell, 2001; Novak, 2003). In human, rates of patients who self-injure range between 4.3 and 20% (Suyemoto, 1998). Collectively, this suggests a vulnerability to SIB that emerges under stress conditions, interestingly in similar rates in both humans and animals (Dellinger-Ness and Handler, 2006). Regarding **the role of stress** in mediating SIB, monkeys relocated to a new environment exhibit long lasting elevated serum cortisol (at least one year). But monkeys that previously and spontaneously developed SIB have more frequent and persistent self-biting (at least 1 year), as well as reduced sleep compared to other monkeys who showed low and constant levels of self-biting during the study. The link between stress and sleep disturbance had already been highlighted in a study showing a decrease in sleep quality and quantity in infant monkeys stressed by maternal separation (Reite and Short, 1978). SIB could be a behavioral response to increased stress, as observed in human adults who present elevated nocturnal urinary cortisol excretion during negative emotions and before episodes of self-harm, whereas cortisol levels fall after self-harms (Sachsse et al., 2002). Among other rodent behaviors, self-grooming corresponds to automatic repetitive and stereotyped behaviors (i.e. forepaw licking, face washing, scratching and body grooming). They are supposed to re-

establish the homeostatic balance disturbed by anxiogenic or stressful stimuli (Spruijt et al., 1992) but can lead to injuries in case of excessive repetition. Regarding substance use disorders, stress-induced self-grooming behavior in rats could be related to enhanced motivation to self-administer cocaine, which, in turn, could increase self-grooming behaviors (Homberg et al., 2002). Indeed the high self-grooming (without self-injury) rats were confined to the protected arms of the elevated plus maze (EPM) and did not present exploratory behavior in the open field or in the EPM, that corresponds to anxious behavior. According to the authors, self-grooming would reflect the need for tension reduction, and drug abuse may serve as a coping strategy or a self-medication in humans (Altman et al. 1996).

Collectively, these animal models distinguish different ways to deal with stress that correspond to different dimensions of personality in humans:

- on the one hand, the grooming model in rats may reflect the **harm avoidance dimension** in humans, which corresponds to a personality trait with a high level of anticipatory worrying, fear of uncertainty, shyness, fatigability and pessimism (Cloninger et al., 1993);

- on the other hand, **the novelty-seeking model** in rats, which leads to self-endangering behaviors, corresponds to sensation-seeking trait in humans (Dellu et al., 1996). The novelty/sensation seeking is defined as the tendency to pursue intense emotional experiences (Zuckerman and Neeb, 1979), with impulsive decision making, emotional instability (extravagance, quite loss of temper) and corresponds to a heritable trait of exploration and excitement in response to novelty (Cloninger et al., 1993).

These two dimensions are strongly involved in the emergence and maintenance of addictive behaviors, both leading to enhance psychostimulant self-administration (Piazza et al., 2000; Homberg et al., 2002), while anxiolytics and corticotrophin-releasing hormone antagonist decrease it (Goeders and Guerin, 2000). Interestingly in animal model, the immediate inhibitory avoidance defensive response to a predator decrease after the administration of benzodiazepine (Bulos et al., 2015) without affecting escape performance, whereas the escape response is inhibited by tricyclic or serotonin reuptake inhibitor antidepressant (Blanchard et al., 2001; 2003). These dimensions, variously expressed in individuals, constitute an individual behavioral signature in stress conditions, and could partly explain the choice of drugs in humans (Le Bon et al., 2004).

NEUROBIOLOGICAL EVIDENCE: FROM GENETICS TO PHARMACOLOGY

Vulnerability to suicidal behavior are underpinned by genetic predisposition in interaction with epigenetics related to the environment, the whole being mediated by neurobiological interregulations (Courtet et al.,

2011). However neurobiological transmissions involved in SB and NSSI are difficult to study in humans for ethical reasons, except on post-mortem studies, whereas animal models with pharmacological approaches provide valuable information regarding neurotransmitters and neurocircuitries involved in SIB, as well as therapeutic perspectives.

Serotonergic neurotransmission

The implication of serotonin in human SB, as well as in impulsivity, aggressivity, regulation of sleep, appetite, anxiety, mood, cognition and memory, is well established (Oquendo and Baca-Garcia, 2014). Impulsive, violent and high-lethality suicide offenders have low cerebrospinal fluid (CSF) of the serotonin metabolite 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) levels (Asberg et al., 1976; Mann and Malone, 1997) compared to subjects who had premeditated their acts (Virkkunen et al., 1994). The role of **serotonine** in impulsive and aggressive behaviors has been studied in *mutant mice lacking the 5-HT1B receptor* (Ramboz et al., 1996). This serotonin subtype receptor is expressed in motor control centers such as the basal ganglia, and in mood control centers such as the central grey nucleus, hippocampus and raphe nuclei (Boschert et al., 1994). Whereas mutant and wild-type mice are not different at baseline condition, deficient mice exhibit higher impulsivity and aggressivity behaviors after isolation and in presence of an intruder. This suggests that deficient mice are more responsive to isolation and stress caused by the intruder, while basal anxiety levels is not affected. This highlights that serotonergic alterations are involved in the vulnerability towards environmental stress factors, especially involving relational factors, and are expressed through impulsive and aggressive behaviors, i.e. features of human non-premeditated SB.

Monkeys maternally deprived and peer-only reared have higher anxiety, aggressivity, impulsivity and extreme responses to social separation (Suomi, 1997; Dettmer et al., 2012), and lower CSF levels of 5-HIAA than mother-reared monkeys (Shannon et al., 2005). In addition, they consume more alcohol (Higley et al., 1991; Fahlke et al., 2002).

The involvement of the serotonin transporter in suicide has been demonstrated with genetics focusing on the 5-HTTLPR polymorphism (serotonin transporter length polymorphic region) (Boulogouris et al., 2013). The short allele of the 5-HTTLPR (reduced protein and function) is associated with a higher risk of SB. However, the 5-HTTLPR and the tryptophan hydroxylase variant polymorphisms are associated with suicide attempts but not completed suicides (Clayden et al., 2012). More precisely, the short allele seems correlated with neuroticism (Lesch et al., 1996; Schinka et al., 2004; Sen et al., 2004; Munafò et al., 2003; 2006; Canli, 2008), a dimension considered as a core trait of borderline personality disorder (Samual and Widiger, 2008) and highly associated with suicidal ideation and behaviors (Brezo et al., 2006). Interestingly, primates carrying the homologue of the short allele express the phenotypic characteristics

of neuroticism (Hariri and Holmes, 2006). Moreover, short-allele primates reared in maternally deprived conditions exhibit higher anxiety, depression and aggression, reduced engagement in play, and enhanced alcohol consumption compared with long-allele primates (Champoux et al., 2002; Meaney, 2001; Nelson et al., 2009). The 2 groups are not different when they are both mother reared. Therefore, the short allele represents a vulnerability that seems involved in various psychiatric disorders (bipolar and unipolar affective disorders, obsessive compulsive disorder (OCD), eating disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder, and neurodegenerative disorders) (Murphy and Lesch, 2008). Serotonin also seems involved in *the gamble-based decision-making* (Brand et al., 2007, Fellows and Farah, 2005), where the 5-HTTLPR appears associated with various functional coupling between the amygdala and ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) and anterior cingulate (ACC) (Heinz et al., 2005). In a study that combined human and rat observations, the serotonin influence on the Iowa Gambling task (IGT) was assessed in women according to the 5-HTTLPR genotype and in female rats deficient for the serotonin transporter (Homberg et al., 2008). The choice to study only female subjects was due to the tendency in human and rat female to choose more often long-term disadvantageous options in the IGT than male counterparts (Reavis and Overman, 2001; Van den Bos et al., 2006; Overman, 2004), and therefore to increase the sensibility of the test. In both case, the serotonin transporter dosage was associated with the persistence of a decision, whether or not the choice was advantageous. These results suggested impairments in cognitive flexibility, a neurocognitive domain of executive functioning strongly involved in addictive behaviors such as alcohol use disorders (Uekermann et al., 2007). The link between homozygous short allele of the 5-HTTLPR and weaker IGT performance has been reported in suicide attempters (Jollant et al., 2007). The serotonin transporter promoter polymorphism has also been associated with decision-making impairment in patients with OCD (Da Rocha et al., 2008).

Different studies suggest that 5-HTTLPR polymorphism variations, increasing extracellular serotonin levels, such as the 5-HTT blockade during early development or 5-HTT knockout mice and rats (Homberg et al., 2010) cause directly alterations in the early development and morphology of amygdala (Wellman et al., 2007) with smaller amygdala volumes associated with short allele (Kobiella et al., 2011), that could lead to amygdalar hyperreactivity to negative emotions (Lesch et al., 1996) and an increase in anxiety and depression that persists in adulthood (Ansorge et al., 2004).

Dopaminergic neurotransmission

Several human models of SIB arise from genetic syndromes expressing SIB (Kies and Devine, 2004). They are associated with reduced dopamine neurotransmission in various structures involved in addiction (caudate, putamen, nucleus accumbens, globus pallidus, frontal cortex, substantia nigra, ventral tegmental area) (Ernst et al., 1996), with a dopamine receptor hypersensitivity in the caudate-putamen

region (i.e. dorsal striatum) (Salto et al., 1999). In non-human primates, an *early social isolation* leads to stereotyped and self-injurious behaviors (Tiefenbacher et al., 2000; Novak, 2003), and decreased tyrosine hydroxylase activity in the caudate and other brain areas. Tyrosine hydroxylation being the rate-limiting step of catecholamine biosynthesis (Martin et al., 1991), its reduced activity decreases dopamine levels. Regarding *self-grooming behavior in rodents*, high-grooming rats have lower dopamine release in the substantia nigra, medial prefrontal cortex and amygdala than low-grooming rats (Homberg et al., 2002). However, studies in humans do not provide consistent and reproducible results to consider the dopaminergic function as a biological marker of suicide risk (Oquendo and Baca-Garcia, 2014), although low levels of dopamine metabolite DOPAC (3,4-dihydroxyphenylacetic acid) were found in the nucleus accumbens, caudate, and putamen in non-violent suicide (Bowden et al., 1997). However, even if the dopaminergic system would not be directly involved in SB, impulsive hetero-aggression would be underpinned by a functional regulation of serotonin over the dopaminergic system (Seo et al., 2008).

Glutamatergic neurotransmission

Antagonism of the N-methyl-D-aspartate type of glutamate receptors is well known to induce stereotypies that have been linked to the pathophysiology of schizophrenia and autism. More specifically, several genetically modified mice exhibit self-injury such as severe self-scratching (Yang and Lu, 2011). The *Hoxb8 homozygous mutant mice* presents compulsive disorders such as abnormal grooming with fur removal and self-inflicted wounds (Greer and Capecchi, 2002). The regions with the strongest cell expression of *Hoxb8* include the orbitofrontal and anterior cingulate cortex, but also the striatum and the limbic system, which are involved in addictions and OCD circuit. Three other mutations (*Sapap3 gene deletion, Shank3 and Slitrk5 mutations*) lead to glutamate alterations in the cortico-striatal circuit, with for the *Slitrk5* mutation a selective overactivation of the OFC. These mutations are associated with anxiety-like behaviors and compulsive behaviors such as excessive grooming and self-injury which can be sensitive to serotonergic antidepressants (Welch et al., 2007; Yang and Lu, 2011; Shmelkov et al., 2010). As for the dopaminergic system, implications of the glutamatergic neurotransmission in humans is unclear in suicide (Oquendo and Baca-Garcia, 2014). However, these genetic mutations highlight a behavioral phenotype combining compulsive behavior, stereotypy and self-injury, involving serotonergic, dopaminergic and glutamatergic neurotransmissions, which are the main neurotransmissions of the OCD-circuit (Albelda and Joel, 2012).

GABAergic neurotransmission

Mutations in the X-linked MECP2 gene cause different phenotypes depending on the neurotransmission and the brain region involved. The loss of the methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2)

leads to motor incoordination (dopaminergic neurons), aggressivity (serotonergic neurons) (Samaco et al., 2009), memory impairment (amygdala) (Adachi et al., 2009), alterations in feeding behavior, aggression and stress response (hypothalamic neurons) (Fyffe et al., 2008). Regarding GABAergic neurons, MeCP2 deficient-mice have among numerous alterations stereotyped movements, motor incoordination, compulsive grooming leading to self-injuries (independently of impaired nociception), increased sociability, impaired learning and memory (Chao et al., 2010). Reduced GABAergic functions have been reported in some animal models of depression (Petty et al., 1995). However in humans suffering from major depression, low GABA levels in CSF are correlated to anxiety, especially the psychic symptoms, and not to depression severity (Mann et al., 2014). More interestingly, lower CSF GABA was found in depressed alcoholics presenting a higher anxiety and SA, compared with never-depressed alcoholics (Roy et al., 1991). Notwithstanding these results, most of the human studies did not report dysfunction in the GABAergic neurotransmission in suicide (Oquendo and Baca-Garcia, 2014). Altogether, animal and human studies bring clues to understanding a specific phenotype of suicidal behaviors when GABAergic neurotransmission would be involved: compulsive and repeated behavior linked to anxiety disorders.

Opioidergic neurotransmission

Long-term alterations of central and peripheral opioids systems were found in rhesus monkeys exhibiting SIB (Tiefenbacher et al., 2005). Those with a history of self-directed biting have lower levels of plasma beta-endorphin and CSF enkephalins compared to those who do not have such behaviors (Tiefenbacher et al., 2003). However studies are unclear whether the opioidergic alterations are a cause or a consequence of SIB (Bresin and Gordon, 2013). Long-lasting changes in opioid receptors were found after stress (Sanchez et al., 2000) while activation of mu-opioid receptors suppresses fear and stress responses to noxious threatening stimuli and mother separation during childhood (Akil et al., 1984; Good and Westbrook, 1995). The respective agonists of mu, delta and kappa receptors (beta-endorphin, enkephalins and dynorphins, modulate the hypothalamic-pituitary adrenal stress response in part through ACTH and cortisol in monkeys and humans (Machelska and Stein, 2000 ; Williams et al., 2003). Kappa receptor activation may directly increase ACTH and cortisol release in male and female monkeys (Pascoe et al., 2008). Moreover before self-biting, rhesus monkeys exhibit increased heart rate, that continued during the self-harm, then decreases at a lower rate than before injury (Marinus et al., 1999), knowing that opioid receptor stimulation can reduce heart rate (McCubbin, 1993). Interestingly beta-endorphin knockout mice demonstrate an exaggerated anxiolytic response to ethanol (Grisel et al., 2008).

Mice exposed to increasing doses of morphine (Goeldner et al., 2011) or heroin (Lutz, 2014) develop during abstinence increasing despair-like behavior and low sociability over 4 to 7 weeks, regardless of

opioid-induced physical dependence (Ayranci et al., 2015). Furthermore, the despair-like behavior is not systematically linked to hedonic deficit, anhedonia being a different dimension from hopelessness, as measured by the sucrose consumption task.

Studies in non-human primates also raised questions about the involvement of opioidergic system in social and relational functioning. Vocalization of separation distress is decreased by beta-endorphin agonists (oxymorphone, morphine sulfate) (Panksepp et al., 1978) while social behavior, such as tail wagging in dogs toward the experimenter, increases with antagonist (naloxone) (Knowles et al., 1989).

In humans, beside pain itself, activation of mu-opioid neurotransmission appears to reduce the affective dimensions of a pain stressor and the pain-associated negative affects (Stanley and Siever, 2010). For some authors, NSSI would be involved in pain, reward and affect regulation (Klonsky, 2007 ; Kemperman et al., 1997 ; Schmahl et al., 2004) and underpinned by the endogenous opioid system that is itself involved in these regulations (Ribeiro et al., 2005 ; Bresin and Gordon, 2013). Interestingly the endogenous opioid system would play a more important role in self-injury as there is no suicidal intent (Stanley and Siever, 2010). After a NSSI, an increase in mood has been described with decreases in negative affects and dissociative symptoms, and an increase in positive emotions (Kemperman et al., 1997). Such improvement can be found after physical exercise (Sher, 1998), and regular exercise may have a beneficial effect on NSSI (Wallenstein and Nock, 2007).

Other neurotransmissions such as the endocannabinoids are also involved in mood regulation and self-injury (Hill et al., 2008 ; Benedetti et al., 2013).

Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis

Mice early exposed to stress during gestation (e.g. constant light, fox odor exposure, novel object or noise exposure overnight, multiple cage changes, etc...) have long-term alterations in the hypothalamus and amygdala for corticotropin releasing factor, glucocorticoid receptor expression and their respective gene methylation (Mueller and Bale, 2008). They present dysfunctional behavioral stress-responsivity, anhedonia and higher sensitivity to selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Early-life adversity can lead to molecular consequences through epigenetic changes (Turecki et al., 2012). Regarding the vital hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, the *frequency of maternal pup licking and grooming* (in sense of maternal cares) early in the life can change the expression of the glucocorticoid receptor gene in the hippocampus. Animals that received more care present more glucocorticoid receptors and a reduced response to stress (Liu et al., 1997). In addition to maternal behavior, other *early-life stressors such as prolonged maternal separation* could regulate the methylation of a regulatory intergenic sequence between the vasopressin and oxytocin (see also the next paragraph) genes in the hypothalamic

paraventricular nucleus, that could alter the expression of genes in the HPA stress response (Murgatroyd et al., 2009).

Early stress experiences as well as maternal poor quality care or separation determine the HPA axis activity and different neuroregulations involved in SIB as described above. These results highlight multiple involvements at different levels of early or late stress factors in self-aggressions in animals. Regarding humans, it is interesting to note that suicide attempters have hyperactive HPA axis function while results are more discordant for suicide completers (Turecki et al., 2012; Pfennig et al., 2005; Jokinen and Nordstrom, 2009), that reinforces the need to phenotype SB.

Other neurotransmissions

Oxytocin may play an important role in aggressivity, social behavior and HPA stress regulation (Jokinen et al., 2012), through actions on hypothalamus, amygdala, brainstem areas, cortical and olfactory areas (Leng and Ludwig, 2008; Veening et al., 2010). Knockout of oxytocin gene or its receptor would increase aggressivity and social alterations (Ragnauth et al., 2005; Takayanagi et al., 2005). In primates, administration of oxytocin would decrease cortisol levels (Petersson et al., 1999) and limit stress linked to stimulation of HPA axis (Parker et al., 2005). Animal studies showed an involvement of oxytocin and vasopressin in adult-infant attachment (Lim and Young, 2006) by modulating dopaminergic neurotransmission (Insel, 2003; McGregor et al., 2008), and prosocial behaviors (Insel, 1997; Neumann, 2009), affecting specifically motivational aspects of social behavior (Winslow et al., 1993). In humans, oxytocin would play a major role in suicidal behavior (Jokinen et al., 2012). A low level of cerebrospinal fluid (CSF) oxytocin has been found linked to a history of aggression (Lee et al., 2009). Interestingly, a study has highlighted an inverse correlation between CSF and plasma oxytocin and high suicidal intentionality, planning and isolation during the SA in men (Jokinen et al., 2012). No difference of oxytocin level was found between patients with or without major depression. Oxytocin and vasopressin are also involved in addiction, which is considered for some author as an attachment disorder (Flores, 2001), oxytocin playing a role in reinforcement effects of drug use (McGregor et al., 2008).

From neurotransmitters to neurocircuitries

Lastly, as shown in Table 2, there are clear morphological and functional differences between brain regions involved in suicide and repetitive behaviors. There are gradually alterations of the orbitofrontal and limbic cortex from suicide to addiction, with an increased reactivity of the emotional limbic system, a decreased volume of amygdala and hippocampus, and an increased involvement of the motor frontostriatal network, associated with a reduced volume of the orbitofrontal cortex. In summary, these

neurocircuitry alterations highlight a progressive worsening in terms of emotional dysregulation, ability to control behavior and emotions, and a higher facilitation of the motor activity.

PATHOPHYSIOLOGICAL HYPOTHESIS OF REPEAT SUICIDE ATTEMPTS: FROM ANIMAL MODELS TO PATIENTS

According to the experimental findings, several considerations about RSA can be formulated:

1. Repeated self-injurious behaviors may rely on genetic and epigenetic vulnerability.
2. They occur in situations of environmental stress or psychological pain, and are closely linked to social interactions.
3. These repeated behaviors are not premeditated, mostly marked by a loss of control, involving impulsive and/or compulsive dynamics, and correspond to defensive processes when faced with adversity, and are automatically executed.
4. They share neurocircuitry and neurobiological alterations of addictive behaviors and OCD.

Currently the main obstacle to understand, prevent and better treat RSB remains the difficulty to consider this disorder from a behavioral point of view, through its compulsive and impulsive dimensions whatever the subjective and variable suicidal intent. Comparatively, self-injuries in humans (cutting, scratching or burning (Briere and Gil, 1998) are more easily conceivable than RSB such as self-poisoning. Patients with RSB often present a history of addiction (Beghi et al., 2013; Monnin et al., 2012; Forman et al., 2004) and self-mutilation, and all these 3 behaviors share similar cathartic effects and loss of control (Sarfati et al., 2003; Brodsky et al., 2006). Rather than considering RSB as a comorbidity, the experimental models provide clues to conceptualize this trouble as a clinical manifestation relying on mechanisms similar to addictive disorders, patients usually switching from one disorder to another during the course of the disease.

RSB share numerous characteristics of addictive behaviors, including the loss of control on behavior, with a compulsive expression and the need (such as craving) to repeat it, whatever the consequences but without the intention to die as RSB is rather a strategy to survive to high stress conditions or imposed constraints. Indeed, according to animal reaction to stress or pain, two different models of suicidal behaviors in human strengthens this hypothesis:

1. In the learned helplessness paradigm (Seligman, 1972), animals renounce escape from an aversive stimulus. This model has homologies with the human hopelessness (Krishnan and Nestler, 2008). Using

two series of inescapable shock trials, the task discriminates animals that still try to escape again at the second session and those that do not and display despair-like behavior. The despaired animals have learnt that they have no control over the situation (learned helplessness). The hopelessness dimension can be added to the helplessness paradigm using the arrested flight model (Gilbert and Allan, 1998) which includes defeat, no hope of escape and no hope of rescue (Williams et al., 2005). These paradigms may explain in humans the emergence of a “planned desire to die (depression), in contrast with feelings and thoughts of the moment (impulse control)” (Apter et al., 1995; Simon et al., 2001) described herein.

2. Several models presented in this review include increased locomotor activity with stereotypies, compulsions and SIB, concurrently with stress system activation and social constraints. These models have similarities with the self-harm syndrome in adult humans which is described as “the experiential avoidance model”: behaviors are maintained primarily through negative reinforcement, such as avoidant coping styles or drug or alcohol use to escape from unwanted moods (Chapman et al., 2005). In animals, the response to a chronic stress can lead to different behaviors from stereotypies to severe SIB, as respective surrogates of compulsivity and impulsivity that are behavioral components of the addictive process. In the proposed model (Figure 3), impulse control disorders and OCD are the two ends of a spectrum where behaviors differ along the dimension of risk aversion versus risk taking (Fasano and Petrovic, 2010). An overestimation of harm and risk aversion could characterize extreme compulsive disorders. Oppositely, an underestimation of harm with risk taking may represent extreme impulsive disorders (Dell’Osso et al., 2006). Both extreme behaviors can exist in an individual and can be preferentially expressed according to the situation. In the continuum from compulsive to impulsive disorders, we can find successively tics and stereotypies, dopaminergic dysregulation syndrome (i.e. punting, pathological gambling, compulsive shopping and eating, hypersexuality, (Fasano and Petrovic, 2010)), SIB, repeat SA and at last mania which is considered as the ultimate disinhibition, with excessive risk taking and pleasurable behavior (Goodwin et al., 1971).

In this model, the spectrum of suicidal behaviors is represented according to the level of suicidal impulsivity that is defined from a temporal point of view between impulsive SA, executed in less than 5 minutes (24% of SA), and those needing more than one day (13%) (Simon, 2001; Deisenhammer et al., 2009). Interestingly, these results are derived from a nearly lethal SA study showing that impulsive attempts are less likely among depressed patients, and with a tendency for less hopelessness compared with non-impulsive attempts.

According to this model, repeat SA share common vulnerabilities with addiction that could emerge under the influence of a stress-triggering factor, and engage the patient to dysfunctional repetitive behaviors including the use of drugs (Figure 3). Suicide and RSA share the word “suicide” which is confusing as they have different goals. Whereas suicide is linked to death, repeat SA appear related to

self-preservation, a major ancestral and universal behavior for survival. However RSA represent a maladaptive self-preservation response to cope with negative emotions that can involuntarily lead to death.

These novative insights on repeat SA have profound impacts on prevention and treatment. Indeed, if repeat SA are considered as an addictive disorder, medical practitioners should consider the following dimensions: compulsion, impulsivity, and automatic behaviors, as the maladaptive habit theory of addictions underlines the loss of control that needs specific treatments and prevention (Everitt et al., 2001). Some non-pharmacological approaches can be more effective in particular behavioral disorders (i. e. cognitive behavioral therapy and motivational interviewing in compulsive and automatic aspects; emotionally focused therapy, stress management and relaxation in impulsivity and aggressiveness). However these behavioral dimensions can be variably associated in an individual, therefore psychotherapeutic approaches should be combined for the best functional outcomes.

Concerning social interaction impairments, insecure attachment, often resulting from child abuse or neglect and leading to distressing, painful and confrontational social interactions, may constitute a risk factor for repeat SA (Pennel et al., submitted). More specifically, SIB in humans could be a consequence of a poor verbal fluency and deficits in the communication abilities (Photos and Nock, 2006), a low emotional mindfulness (Lundh et al., 2007) and difficulties in expressing emotions (Gratz, 2006). As performed in rehabilitation approaches, a training in psychosocial skills and communication strategies would be highly relevant in repeat SA subjects (Erlangsen et al., 2015). Likewise, mindfulness and emotionally focused therapy could be particularly adapted, as they improve social abilities and difficulties resulting from alexithymia in addictpatients (Marcus and Zgierska, 2009; Berking et al., 2011). Concerning control and cognitive flexibility impairments, cognitive remediation can improve inhibition and planification abilities, i.e. with progressive exposure programs in ecological situations or solving-problem strategies. Before any technical care, healthy behaviors (i.e. hygienic sleep, diet and exercise) should be considered and prioritarily restored in a custom way. Psychoeducation therapy and therapeutic patient education can be highly effective on automatisms, control loss, and the development of novel and more healthy strategies.

Regarding pharmacological approaches and according to our model, prescriptions must be selected, adapted and even combined according to identified behavioral and psychological dimensions. Although a behavioral expression may be related to various combined neurobiological alterations that may vary from one individual to another, some pharmacological agents proved to be effective in some behavioral dimensions. Impulsivity, irritability, aggressivity and compulsive disorders are supposed to be sensitive to serotonergic drugs, either using tricyclics or serotonin reuptake inhibitors. In addition to their dopaminergic antagonism, some atypical antipsychotics have predominant serotonergic 5HT2A activity

that contributes to reduce emotional fluctuations, impulsivity, aggression and SIB in some patients. Other drugs could be promising such as the antiepileptic topiramate, and the GABA-B agonist baclofen that can attenuate the compulsive dimension, as well as opioids because of their anxiolytic and antidepressant activities (Ehrich et al., 2015; Yovel et al., 2016; Sher, 2016).

Beside psychotherapeutic and pharmacological approaches, neuromodulation using electrical or magnetic stimulation represents further therapeutic options as shown in impulsivity, anxiety and mood disorders, suicide prevention, and addiction (George et al., 2014 ; Brevet-Aeby et al., 2016 ; Luigies et al., 2012 ; Bergfeld et al., 2016 ; Ironside et al., 2016 ; Nitsche et al., 2012 ; Griffiths et al., 2014). They can target and modulate some neurocircuitries, therefore attenuating brain region imbalance (limbic emotions *versus* prefrontal control) contributing to restore emotional stability and behavioral control.

Regarding prevention, Oliver et al., (2012) underlined that the best predictor of SIB presence and severity was the existence of other repetitive behaviors. Therefore, if we consider RSA as one clinical expression of a continuum from compulsive to impulsive disorders, prevention must consider all previous repetitive behaviors, not only self-injuries, but the full spectrum from stereotypies to mania-like symptoms.

CONCLUSION

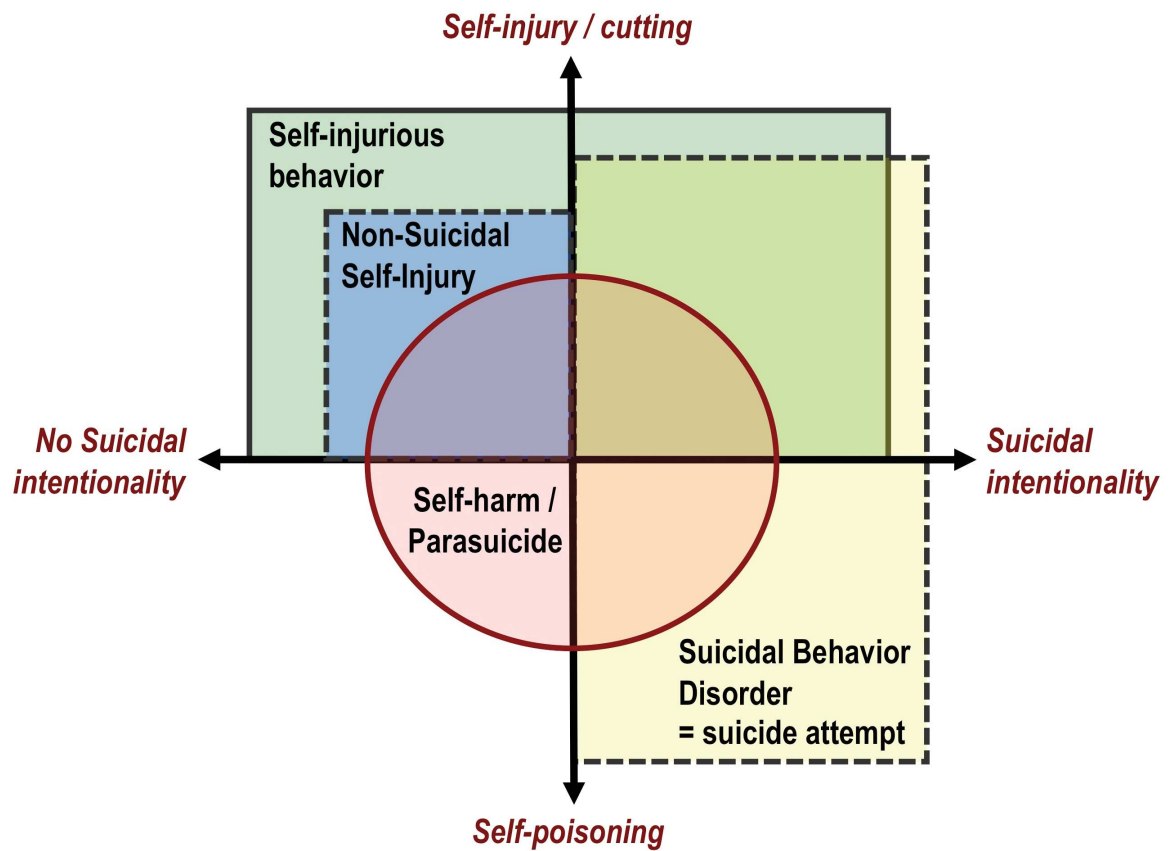
Repeat SA is currently a poorly understood disorder. It is therefore inappropriately assessed, prevented and treated. Whereas repeat SA is usually considered as a consequence of a mood disorder, there is growing evidence from animal models that suggest pathophysiological similarities and links with addiction, as a coping strategy for managing and dealing with stress factors, and a behavioral response to social constraints.

Animal models allow identification of clinical, biological, genetic and environmental vulnerabilities which are common between repeat SA and addiction. Animals express numerous behaviors that parallel human behaviors and feelings. Because animal behaviors are not entangled by cultural, religious, and spiritual factors as in the humans, experimental models allow reproducible assessment of self-aggression behavior independently of suicidal intent, and dissection of compulsive, impulsive and automatic repetitive dimensions structured through social interactions. From the experimental evidence, repeat SA could be a heterogeneous disorder with a multidimensional psychopathology between compulsive and impulsive disorders, that combines variably anxious inhibition in an avoidance dynamic, and risk-taking and disinhibition in extreme pleasurable behaviors.

Collectively these observations open novel therapeutic options in repeat SA, including pharmacological, behavioral and electrophysiological approaches. At last, animal models have pointed out the role of

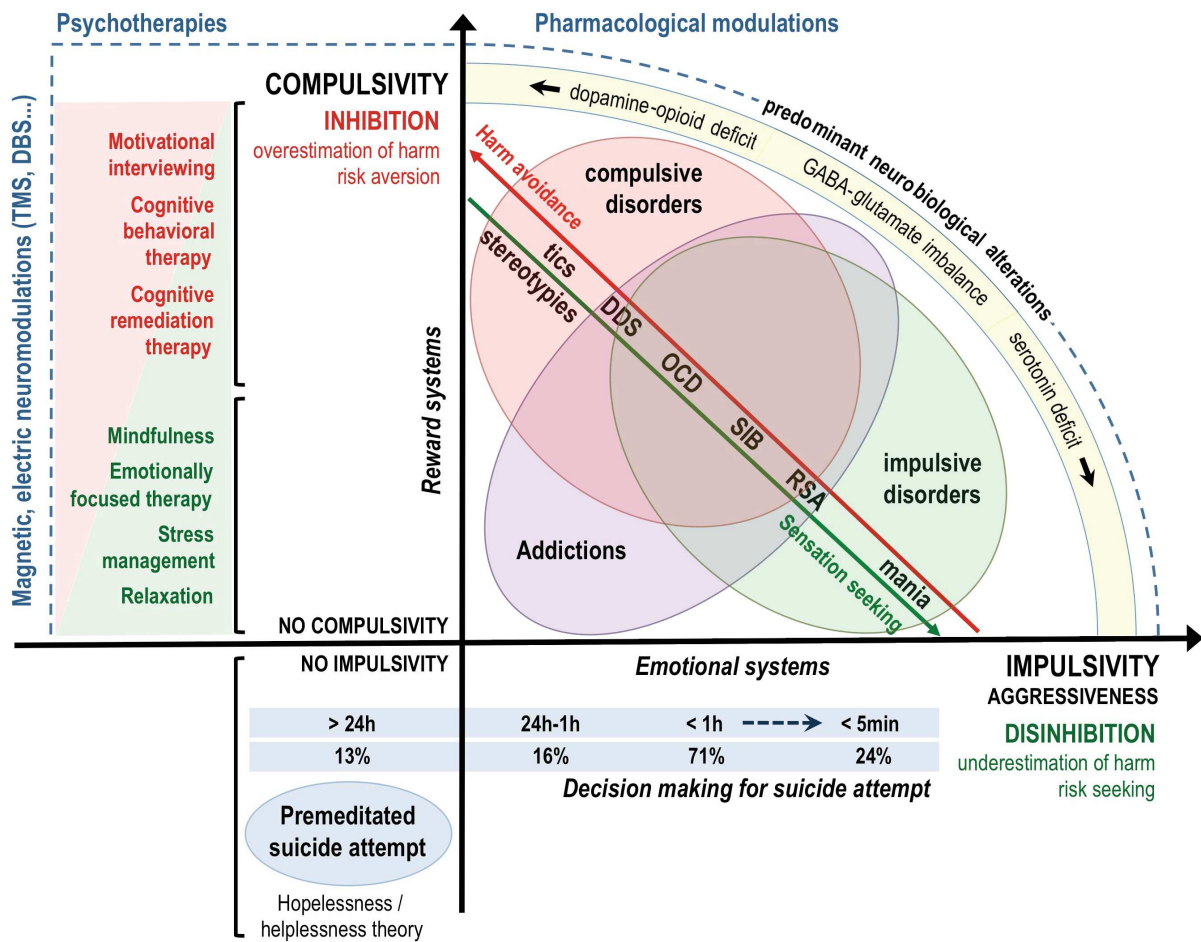
endophenotypes, which underlines the importance of phenotyping each patient to provide a specific and individual treatment. Cares must be adapted to functional dimensions rather than categorical diagnostics as highlighted in the Research Domain Criteria project. RSB study with animal models represents therefore a relevant translational approach to propose original conception, prevention and treatment of repeat SA.

FIGURE 1. Schematic representation of the principal terms used to describe suicidal behaviors



Legend: The figure highlights the interplay of the different terms and reinforces the need to find a pragmatic and consensual definition.

FIGURE 3. The dimensional model of suicidal and addictive behaviors.



Legend: The figure presents a multidimensional model of suicidal behaviors, integrated in the continuum of addictions, from impulsivity to compulsivity, and proposes a transnosographic representation of different behavioral disorders with their corresponding alterations and therapeutic strategies. In the lower part of the figure, the spectrum of suicidal behaviors is represented according to the intensity of impulsivity as shown by the percentage of SA according to the timing of the decision making.

Abbreviations : DDS = dopamine dysregulation syndrome ; OCD = obsessive compulsive disorder ; SIB = self-injurious behavior ; RSA = repeat suicide attempts ; TMS = transmagnetic stimulation ; DBS = deep brain stimulation.

TABLE 1. Definitions and terminologies of the principal terms used to describe suicidal behaviors

TERMINOLOGY	REFERENCE	DEFINITION AND MAIN CRITERIA PROPOSED
Suicidal Behavior Disorder (SB)	DSM5	<p>Within the last 24 months, the individual has made a suicide attempt.</p> <p>Note: A suicide attempt is a self-initiated sequence of behaviors by an individual who, at the time of initiation, expected that the set of actions would lead to his or her own death. The “time of initiation” is the time when a behavior took place that involved applying the method.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - excluding the NSSI, suicidal ideation only or preparatory acts - not initiated during a state of delirium or confusion - not undertaken solely for a political or religious objective
Non-Suicidal Self-Injury (NSSI)	DSM5	<p>In the last year, the individual has, on 5 or more days, engaged in intentional self-inflicted damage to the surface of his or her body of a sort likely to induce bleeding, bruising, or pain (e.g., cutting, burning, stabbing, hitting, excessive rubbing), with the expectation that the injury will lead to only minor or moderate physical harm (i.e., there is no suicidal intent).</p> <p>Note: The absence of suicidal intent has either been stated by the individual or can be inferred by the individual’s repeated engagement in a behavior that the individual knows, or has learned, is not likely to result in death.</p> <p>The individual engages in the self-injurious behavior with one or more of the following expectations:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. To obtain relief from a negative feeling or cognitive state. 2. To resolve an interpersonal difficulty. 3. To induce a positive feeling state. <p>Note: The desired relief or response is experienced during or shortly after the self-injury, and the individual may display patterns of behavior suggesting a dependence on repeatedly engaging in it.</p> <p>The intentional self-injury is associated with at least one of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interpersonal difficulties or negative feelings or thoughts, such as depression, anxiety, tension, anger, generalized distress, or self-criticism, occurring in the period immediately prior to the self-injurious act. 2. Prior to engaging in the act, a period of preoccupation with the intended behavior that is difficult to control. 3. Thinking about self-injury that occurs frequently, even when it is not acted upon.
Self-harm	NICE (2004; 2012) Hawton et al., 2003	any act of self-poisoning or self-injury carried out by an individual irrespective of motivation
Parasuicide	Kreitman et al., 1969	a non-fatal act in which a person deliberately causes injury to him or herself or ingests any prescribed or generally recognized therapeutic dose in excess
Self-injurious behavior	Nock et al., 2008	any behavior in which a person directly and deliberately inflicts injury upon the self, including both suicidal and non-suicidal self-injury

TABLE 2. Neurocircuitries alterations in suicidal and addictive behaviors

	PREFRONTAL ORBITAL CORTEX	LIMBIC SYSTEM
SUICIDE	<ul style="list-style-type: none"> - reduced prefrontal perfusion and metabolism; blunted increase in activation; involvement of a fronto-cingulo-striatal network (van Heeringen K.S., et al. 2014) - low resting-state activity in the premotor and primary motor cortex, corpus callosum, subgenual cingulate, anterodorsal cortex, compared to control subjects (Amen et al., 2009; Willeumier et al., 2011) - hypometabolism of the ventral, medial and lateral prefrontal cortex (Oquendo et al., 2003) 	<ul style="list-style-type: none"> - suicidal ideation and depressive symptoms are linked to a striatal-anterior cortical midline circuit (Marchand et al., 2012) - particular low activity in the nucleus accumbens (Amen et al., 2009; Willeumier et al., 2011)
SUICIDE ATTEMPT	<ul style="list-style-type: none"> - decreased gray matter in orbitofrontal cortex (Cox Lippard et al., 2015) - higher activation of the right orbitofrontal cortex in response to viewing angry versus neutral faces, and not with happy faces, in patients with suicide attempts history (Jollant et al., 2008) 	<ul style="list-style-type: none"> - the non-attempters with ideation did not show the white matter abnormalities noted in attempters (Cox Lippard et al., 2015) - one study of ideation in veterans showed structural alterations in the cingulum (involved in emotional memory) (Pompili et al., 2008)
REPEAT SUICIDE ATTEMPTS / SELF-HARMS	<ul style="list-style-type: none"> - orbito-frontal cortex hypometabolism in borderline personality attempters (Soloff et al., 2003) - hypoactive prefrontal cortex (Tracy et al., 2015) - hypoactivation of the prefrontal cortex in a context of negative emotional stimulation in borderline personality (Silbersweig, 2007) 	<ul style="list-style-type: none"> - self-harm behaviors are linked to a striatum motor/sensory cortex network (Marchand et al., 2012) - smaller anterior cingulate volumes in adolescents with more suicide attempts (Goodman, et al., 2011) - decreased volume of amygdala and hippocampus in borderline personality (Schmahl et al. 2003) - overactive threat-responding limbic system (Tracy et al., 2015) - hyperactivation of amygdala and ventral striatum in a context of negative emotional stimulation in borderline personality (Silbersweig, 2007)
SELF INJURY / NON-SUICIDAL SELF-INJURY	<ul style="list-style-type: none"> - a lower activity in the frontal cortex compared to self-poisoning (Audenaert et al., 2001) 	<ul style="list-style-type: none"> - higher activation in limbic areas, anterior and posterior cortical midline structures compared to depressed patients and control (Quevedo et al., 2016)
ADDICTION	<ul style="list-style-type: none"> - basal hypometabolism of the dorsal, medial, ventral and lateral prefrontal cortex and structural alterations (Volkow and Li, 2004; Goldstein et al., 2011) - reduced orbito-frontal cortex grey matter volume (Ersche et al., 2011) 	<ul style="list-style-type: none"> - hyperactivity of the amygdala and nucleus accumbens (George et al., 2012; Koob, 2015)

Legend: Structural and functional alterations of the orbito-frontal and limbic cortex are presented from suicide (i.e. the highest suicidal intentionality and lethality of suicidal behaviors) to addiction which is characterized by a strong emotional dysregulation and a loss of inhibitory control.

REFERENCES

- Adachi, M., Autry, A. E., Covington, H. E., 3rd, & Monteggia, L. M. (2009). MeCP2-mediated transcription repression in the basolateral amygdala may underlie heightened anxiety in a mouse model of Rett syndrome. *J Neurosci*, *29*(13), 4218-4227. doi:10.1523/JNEUROSCI.4225-08.2009
- Affi, T. O., Boman, J., Fleisher, W., & Sareen, J. (2009). The relationship between child abuse, parental divorce, and lifetime mental disorders and suicidality in a nationally representative adult sample. *Child Abuse Negl*, *33*(3), 139-147. doi:10.1016/j.chiabu.2008.12.009
- Akil, H., Watson, S. J., Young, E., Lewis, M. E., Khachaturian, H., & Walker, J. M. (1984). Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci*, *7*, 223-255. doi:10.1146/annurev.ne.07.030184.001255
- Albelda, N., & Joel, D. (2012). Current animal models of obsessive compulsive disorder: an update. *Neuroscience*, *211*, 83-106. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.08.070
- Altman, J., Everitt, B. J., Glautier, S., Markou, A., Nutt, D., Oretti, R., . . . Robbins, T. W. (1996). The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology (Berl)*, *125*(4), 285-345.
- Amen, D. G., Prunella, J. R., Fallon, J. H., Amen, B., & Hanks, C. (2009). A comparative analysis of completed suicide using high resolution brain SPECT imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *21*(4), 430-439. doi:10.1176/appi.neuropsych.21.4.430
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Andover, M. S., & Gibb, B. E. (2010). Non-suicidal self-injury, attempted suicide, and suicidal intent among psychiatric inpatients. *Psychiatry Res*, *178*(1), 101-105. doi:10.1016/j.psychres.2010.03.019
- Ansorge, M. S., Zhou, M., Lira, A., Hen, R., & Gingrich, J. A. (2004). Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, *306*(5697), 879-881. doi:10.1126/science.1101678
- Apter, A., Gothelf, D., Orbach, I., Weizman, R., Ratzoni, G., Har-Even, D., & Tyano, S. (1995). Correlation of suicidal and violent behavior in different diagnostic categories in hospitalized adolescent patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *34*(7), 912-918. doi:10.1097/00004583-199507000-00015
- Asberg, M., Traskman, L., & Thoren, P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*, *33*(10), 1193-1197.
- Audenaert, K., Van Laere, K., Dumont, F., Slegers, G., Mertens, J., van Heeringen, C., & Dierckx, R. A. (2001). Decreased frontal serotonin 5-HT 2a receptor binding index in deliberate self-harm patients. *Eur J Nucl Med*, *28*(2), 175-182.
- Ayranci, G., Befort, K., Lalanne, L., Kieffer, B. L., & Lutz, P. E. (2015). Dissociation of heroin-induced emotional dysfunction from psychomotor activation and physical dependence among inbred mouse strains. *Psychopharmacology (Berl)*, *232*(11), 1957-1971. doi:10.1007/s00213-014-3826-5
- Baxter, M. G., & Croxson, P. L. (2013). Behavioral control by the orbital prefrontal cortex: reversal of fortune. *Nat Neurosci*, *16*(8), 984-985. doi:10.1038/nn.3472
- Beautrais, A. (2007). The Contribution to Suicide Prevention of Restricting Access to Methods and Sites. *Crisis*, *28* Suppl 1, 1-3. doi:10.1027/0227-5910.28.S1.1
- Bechara, A., & Damasio, H. (2002). Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*, *40*(10), 1675-1689.
- Beghi, M., Rosenbaum, J. F., Cerri, C., & Cornaggia, C. M. (2013). Risk factors for fatal and nonfatal repetition of suicide attempts: a literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *9*, 1725-1736. doi:10.2147/NDT.S40213
- Belin, D., Belin-Rauscent, A., Everitt, B. J., & Dalley, J. W. (2016). In search of predictive endophenotypes in addiction: insights from preclinical research. *Genes Brain Behav*, *15*(1), 74-88. doi:10.1111/gbb.12265
- Belzung, C., & Lemoine, M. (2011). Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. *Biol Mood Anxiety Disord*, *1*(1), 9. doi:10.1186/2045-5380-1-9
- Benedetti, F., Thoen, W., Blanchard, C., Vighetti, S., & Arduino, C. (2013). Pain as a reward: changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opioid and cannabinoid systems. *Pain*, *154*(3), 361-367. doi:10.1016/j.pain.2012.11.007
- Bergfeld, I. O., Mantione, M., Hoogendoorn, M. L., Ruhe, H. G., Notten, P., van Laarhoven, J., . . . Denys, D. (2016). Deep Brain Stimulation of the Ventral Anterior Limb of the Internal Capsule for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, *73*(5), 456-464. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0152

- Berking, M., Margraf, M., Ebert, D., Wupperman, P., Hofmann, S. G., & Junghanns, K. (2011). Deficits in emotion-regulation skills predict alcohol use during and after cognitive-behavioral therapy for alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol*, *79*(3), 307-318. doi:10.1037/a0023421
- Bille-Brahe, U., Kerkhof, A., De Leo, D., Schmidtke, A., Crepet, P., Lonnqvist, J., . . . Jensen, B. (1997). A repetition-prediction study of European parasuicide populations: a summary of the first report from part II of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide in co-operation with the EC concerted action on attempted suicide. *Acta Psychiatr Scand*, *95*(2), 81-86.
- Blanchard, D. C., Griebel, G., & Blanchard, R. J. (2001). Mouse defensive behaviors: pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. *Neurosci Biobehav Rev*, *25*(3), 205-218.
- Blanchard, D. C., Griebel, G., & Blanchard, R. J. (2003). Conditioning and residual emotionality effects of predator stimuli: some reflections on stress and emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *27*(8), 1177-1185. doi:10.1016/j.pnpbp.2003.09.012
- Blasco-Fontecilla, H., Artieda-Urrutia, P., Berenguer-Elias, N., Garcia-Vega, J. M., Fernandez-Rodriguez, M., Rodriguez-Lomas, C., . . . de Leon, J. (2014). Are major repeater patients addicted to suicidal behavior? *Adicciones*, *26*(4), 321-333.
- Blasco-Fontecilla, H., Fernandez-Fernandez, R., Colino, L., Fajardo, L., Perteguer-Barrio, R., & de Leon, J. (2016). The Addictive Model of Self-Harming (Non-suicidal and Suicidal) Behavior. *Front Psychiatry*, *7*, 8. doi:10.3389/fpsy.2016.00008
- Boschert, U., Amara, D. A., Segu, L., & Hen, R. (1994). The mouse 5-hydroxytryptamine 1B receptor is localized predominantly on axon terminals. *Neuroscience*, *58*(1), 167-182.
- Boulougouris, V., Malogiannis, I., Lockwood, G., Zervas, I., & Di Giovanni, G. (2013). Serotonergic modulation of suicidal behaviour: integrating preclinical data with clinical practice and psychotherapy. *Exp Brain Res*, *230*(4), 605-624. doi:10.1007/s00221-013-3669-z
- Bowden, C., Cheetham, S. C., Lowther, S., Katona, C. L., Crompton, M. R., & Horton, R. W. (1997). Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides. *Brain Res*, *769*(1), 135-140.
- Brand, M., Grabenhorst, F., Starcke, K., Vandekerckhove, M. M., & Markowitsch, H. J. (2007). Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia*, *45*(6), 1305-1317. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.09.021
- Brand, M., Labudda, K., & Markowitsch, H. J. (2006). Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Netw*, *19*(8), 1266-1276. doi:10.1016/j.neunet.2006.03.001
- Bresin, K., & Gordon, K. H. (2013). Endogenous opioids and nonsuicidal self-injury: a mechanism of affect regulation. *Neurosci Biobehav Rev*, *37*(3), 374-383. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.01.020
- Brevet-Aeby, C., Brunelin, J., Iceta, S., Padovan, C., & Poulet, E. (2016). Prefrontal cortex and impulsivity: Interest of noninvasive brain stimulation. *Neurosci Biobehav Rev*, *71*, 112-134. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.08.028
- Brezo, J., Paris, J., Tremblay, R., Vitaro, F., Zoccolillo, M., Hebert, M., & Turecki, G. (2006). Personality traits as correlates of suicide attempts and suicidal ideation in young adults. *Psychol Med*, *36*(2), 191-202. doi:10.1017/S0033291705006719
- Briere, J., & Gil, E. (1998). Self-mutilation in clinical and general population samples: prevalence, correlates, and functions. *Am J Orthopsychiatry*, *68*(4), 609-620.
- Brodsky, B. S., Groves, S. A., Oquendo, M. A., Mann, J. J., & Stanley, B. (2006). Interpersonal precipitants and suicide attempts in borderline personality disorder. *Suicide Life Threat Behav*, *36*(3), 313-322. doi:10.1521/suli.2006.36.3.313
- Bulos, E. M., Pobbe, R. L., & Zangrossi, H., Jr. (2015). Behavioral consequences of predator stress in the rat elevated T-maze. *Physiol Behav*, *146*, 28-35. doi:10.1016/j.physbeh.2015.04.019
- Canli, T. (2008). Toward a neurogenetic theory of neuroticism. *Ann N Y Acad Sci*, *1129*, 153-174. doi:10.1196/annals.1417.022
- Centre de Prévention du Suicide (CPS) (2016). Chiffres Belgique. Retrieved from http://www.preventionsuicide.be/fr/lesuicide/tousconcernes/chiffre_belgique.html?jsessionid=ABBA5BE481BE1C69EA379107B58A1577
- Champoux, M., Bennett, A., Shannon, C., Higley, J. D., Lesch, K. P., & Suomi, S. J. (2002). Serotonin transporter gene polymorphism, differential early rearing, and behavior in rhesus monkey neonates. *Mol Psychiatry*, *7*(10), 1058-1063. doi:10.1038/sj.mp.4001157
- Chao, H. T., Chen, H., Samaco, R. C., Xue, M., Chahrouh, M., Yoo, J., . . . Zoghbi, H. Y. (2010). Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. *Nature*, *468*(7321),

263-269. doi:10.1038/nature09582

- Chapman, A. L., Gratz, K. L., & Brown, M. Z. (2006). Solving the puzzle of deliberate self-harm: the experiential avoidance model. *Behav Res Ther*, *44*(3), 371-394. doi:10.1016/j.brat.2005.03.005
- Chapman, A. L., Specht, M. W., & Cellucci, T. (2005). Borderline personality disorder and deliberate self-harm: does experiential avoidance play a role? *Suicide Life Threat Behav*, *35*(4), 388-399. doi:10.1521/suli.2005.35.4.388
- Clayden, R. C., Zaruk, A., Meyre, D., Thabane, L., & Samaan, Z. (2012). The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*, *2*, e166. doi:10.1038/tp.2012.96
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, *50*(12), 975-990.
- Coid, J., Allolio, B., & Rees, L. H. (1983). Raised plasma met-enkephalin in patients who habitually mutilate themselves. *Lancet*, *2*(8349), 545-546.
- Conner, K. R., & Duberstein, P. R. (2004). Predisposing and precipitating factors for suicide among alcoholics: empirical review and conceptual integration. *Alcohol Clin Exp Res*, *28*(5 Suppl), 6S-17S.
- Cooper, J., Kapur, N., Webb, R., Lawlor, M., Guthrie, E., Mackway-Jones, K., & Appleby, L. (2005). Suicide after deliberate self-harm: a 4-year cohort study. *Am J Psychiatry*, *162*(2), 297-303. doi:10.1176/appi.ajp.162.2.297
- Courtet, P., Gottesman, I., Jollant, F., & Gould, T. D. (2011). The neuroscience of suicidal behaviors: what can we expect from endophenotype strategies? *Transl Psychiatry*, *1*. doi:10.1038/tp.2011.6
- Cox Lippard, E. T., Johnston, J. A., & Blumberg, H. P. (2014). Neurobiological risk factors for suicide: insights from brain imaging. *Am J Prev Med*, *47*(3 Suppl 2), S152-162. doi:10.1016/j.amepre.2014.06.009
- Cronbach, L. J., & Meehl, P. E. (1955). Construct validity in psychological tests. *Psychol Bull*, *52*(4), 281-302.
- Cruz, A. P., Frei, F., & Graeff, F. G. (1994). Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav*, *49*(1), 171-176.
- da Rocha, F. F., Malloy-Diniz, L., Lage, N. V., Romano-Silva, M. A., de Marco, L. A., & Correa, H. (2008). Decision-making impairment is related to serotonin transporter promoter polymorphism in a sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *Behav Brain Res*, *195*(1), 159-163. doi:10.1016/j.bbr.2008.05.015
- Defelipe, J. (2011). The evolution of the brain, the human nature of cortical circuits, and intellectual creativity. *Front Neuroanat*, *5*, 29. doi:10.3389/fnana.2011.00029
- Deisenhammer, E. A., Ing, C. M., Strauss, R., Kemmler, G., Hinterhuber, H., & Weiss, E. M. (2009). The duration of the suicidal process: how much time is left for intervention between consideration and accomplishment of a suicide attempt? *J Clin Psychiatry*, *70*(1), 19-24.
- Dell'Osso, B., Altamura, A. C., Allen, A., Marazziti, D., & Hollander, E. (2006). Epidemiologic and clinical updates on impulse control disorders: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *256*(8), 464-475. doi:10.1007/s00406-006-0668-0
- Dellinger-Ness, L. A., & Handler, L. (2006). Self-injurious behavior in human and non-human primates. *Clin Psychol Rev*, *26*(5), 503-514. doi:10.1016/j.cpr.2006.03.004
- Dellu, F., Piazza, P. V., Mayo, W., Le Moal, M., & Simon, H. (1996). Novelty-seeking in rats--biobehavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking trait in man. *Neuropsychobiology*, *34*(3), 136-145.
- Dettmer, A. M., Novak, M. A., Suomi, S. J., & Meyer, J. S. (2012). Physiological and behavioral adaptation to relocation stress in differentially reared rhesus monkeys: hair cortisol as a biomarker for anxiety-related responses. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(2), 191-199. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.06.003
- Edwards, S., Koob, G. F. (2012). *Experimental psychiatric illness and drug abuse models: from human to animal, an overview* (Vol. 829): Springer Science+Business Media.
- Eghbal-Ahmadi, M., Avishai-Eliner, S., Hatalski, C. G., & Baram, T. Z. (1999). Differential regulation of the expression of corticotropin-releasing factor receptor type 2 (CRF2) in hypothalamus and amygdala of the immature rat by sensory input and food intake. *J Neurosci*, *19*(10), 3982-3991.
- Ehrich, E., Turncliff, R., Du, Y., Leigh-Pemberton, R., Fernandez, E., Jones, R., & Fava, M. (2015). Evaluation of opioid modulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, *40*(6), 1448-1455. doi:10.1038/npp.2014.330
- Erlangsen, A., Lind, B. D., Stuart, E. A., Qin, P., Stenager, E., Larsen, K. J., . . . Nordentoft, M. (2015). Short-term and long-term effects of psychosocial therapy for people after deliberate self-harm: a register-based, nationwide multicentre study using propensity score matching. *Lancet Psychiatry*, *2*(1), 49-58.

doi:10.1016/S2215-0366(14)00083-2

- Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., Pascualvaca, D., Jons, P. H., Hardy, K., . . . Cohen, R. M. (1996). Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease. *N Engl J Med*, *334*(24), 1568-1572. doi:10.1056/NEJM199606133342403
- Ersche, K. D., Barnes, A., Jones, P. S., Morein-Zamir, S., Robbins, T. W., & Bullmore, E. T. (2011). Abnormal structure of frontostriatal brain systems is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence. *Brain*, *134*(Pt 7), 2013-2024. doi:10.1093/brain/awr138
- Evans, A. H., Katzenschlager, R., Paviour, D., O'Sullivan, J. D., Appel, S., Lawrence, A. D., & Lees, A. J. (2004). Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*, *19*(4), 397-405. doi:10.1002/mds.20045
- Everitt, B. J., Dickinson, A., & Robbins, T. W. (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Res Brain Res Rev*, *36*(2-3), 129-138.
- Fahlke, C., Garpenstrand, H., Orelund, L., Suomi, S. J., & Higley, J. D. (2002). Platelet monoamine oxidase activity in a nonhuman primate model of type 2 excessive alcohol consumption. *Am J Psychiatry*, *159*(12), 2107. doi:10.1176/appi.ajp.159.12.2107
- Fahlke, C., Lorenz, J. G., Long, J., Champoux, M., Suomi, S. J., & Higley, J. D. (2000). Rearing experiences and stress-induced plasma cortisol as early risk factors for excessive alcohol consumption in nonhuman primates. *Alcohol Clin Exp Res*, *24*(5), 644-650.
- Fasano, A., & Petrovic, I. (2010). Insights into pathophysiology of punding reveal possible treatment strategies. *Mol Psychiatry*, *15*(6), 560-573. doi:10.1038/mp.2009.95
- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2005). Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cereb Cortex*, *15*(1), 58-63. doi:10.1093/cercor/bhh108
- Flores, P. J. (2001). Addiction as an attachment disorder: implications for group therapy. *Int J Group Psychother*, *51*(1), 63-81.
- Forman, E. M., Berk, M. S., Henriques, G. R., Brown, G. K., & Beck, A. T. (2004). History of multiple suicide attempts as a behavioral marker of severe psychopathology. *Am J Psychiatry*, *161*(3), 437-443. doi:10.1176/appi.ajp.161.3.437
- Fyfe, S. L., Neul, J. L., Samaco, R. C., Chao, H. T., Ben-Shachar, S., Moretti, P., . . . Zoghbi, H. Y. (2008). Deletion of *Mecp2* in *Sim1*-expressing neurons reveals a critical role for MeCP2 in feeding behavior, aggression, and the response to stress. *Neuron*, *59*(6), 947-958. doi:10.1016/j.neuron.2008.07.030
- Gardner, D. L., & Cowdry, R. W. (1985). Suicidal and parasuicidal behavior in borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am*, *8*(2), 389-403.
- George, M. S., Raman, R., Benedek, D. M., Pelic, C. G., Grammer, G. G., Stokes, K. T., . . . Stein, M. B. (2014). A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimul*, *7*(3), 421-431. doi:10.1016/j.brs.2014.03.006
- George, O., Le Moal, M., & Koob, G. F. (2012). Allostasis and addiction: role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems. *Physiol Behav*, *106*(1), 58-64. doi:10.1016/j.physbeh.2011.11.004
- Geyer, M. A., Markou, A. (1995). *Animal models of psychiatric disorders. Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press.
- Gilbert, P., & Allan, S. (1998). The role of defeat and entrapment (arrested flight) in depression: an exploration of an evolutionary view. *Psychol Med*, *28*(3), 585-598.
- Giovannoni, G., O'Sullivan, J. D., Turner, K., Manson, A. J., & Lees, A. J. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *68*(4), 423-428.
- Goeders, N. E., & Guerin, G. F. (2000). Effects of the CRH receptor antagonist CP-154,526 on intravenous cocaine self-administration in rats. *Neuropsychopharmacology*, *23*(5), 577-586. doi:10.1016/S0893-133X(00)00148-2
- Goeldner, C., Lutz, P. E., Darcq, E., Halter, T., Clesse, D., Ouagazzal, A. M., & Kieffer, B. L. (2011). Impaired emotional-like behavior and serotonergic function during protracted abstinence from chronic morphine. *Biol Psychiatry*, *69*(3), 236-244. doi:10.1016/j.biopsych.2010.08.021
- Good, A. J., & Westbrook, R. F. (1995). Effects of a microinjection of morphine into the amygdala on the acquisition and expression of conditioned fear and hypoalgesia in rats. *Behav Neurosci*, *109*(4), 631-641.
- Goodman, M., Hazlett, E. A., Avedon, J. B., Siever, D. R., Chu, K. W., & New, A. S. (2011). Anterior cingulate volume reduction in adolescents with borderline personality disorder and co-morbid major depression. *J Psychiatr Res*, *45*(6), 803-807. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.11.011

- Goodwin, F. K., Murphy, D. L., Brodie, H. K., & Bunney, W. E., Jr. (1971). Levodopa: alterations in behavior. *Clin Pharmacol Ther*, 12(2), 383-396.
- Gratz, K. L. (2006). Risk factors for deliberate self-harm among female college students: the role and interaction of childhood maltreatment, emotional inexpressivity, and affect intensity/reactivity. *Am J Orthopsychiatry*, 76(2), 238-250. doi:10.1037/0002-9432.76.2.238
- Greer, J. M., & Capecchi, M. R. (2002). Hoxb8 is required for normal grooming behavior in mice. *Neuron*, 33(1), 23-34.
- Griffiths, J. J., Zarate, C. A., Jr., & Rasimas, J. J. (2014). Existing and novel biological therapeutics in suicide prevention. *Am J Prev Med*, 47(3 Suppl 2), S195-203. doi:10.1016/j.amepre.2014.06.012
- Grisel, J. E., Bartels, J. L., Allen, S. A., & Turgeon, V. L. (2008). Influence of beta-Endorphin on anxious behavior in mice: interaction with EtOH. *Psychopharmacology (Berl)*, 200(1), 105-115. doi:10.1007/s00213-008-1161-4
- Hariri, A. R., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn Sci*, 10(4), 182-191. doi:10.1016/j.tics.2006.02.011
- Hawton, K., Bergen, H., Kapur, N., Cooper, J., Steeg, S., Ness, J., & Waters, K. (2012). Repetition of self-harm and suicide following self-harm in children and adolescents: findings from the Multicentre Study of Self-harm in England. *J Child Psychol Psychiatry*, 53(12), 1212-1219. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02559.x
- Hawton, K., Harriss, L., Hall, S., Simkin, S., Bale, E., & Bond, A. (2003). Deliberate self-harm in Oxford, 1990-2000: a time of change in patient characteristics. *Psychol Med*, 33(6), 987-995.
- Hawton, K., & van Heeringen, K. (2009). Suicide. *Lancet*, 373(9672), 1372-1381. doi:10.1016/S0140-6736(09)60372-X
- Heinz, A., Braus, D. F., Smolka, M. N., Wrase, J., Puls, I., Hermann, D., . . . Buchel, C. (2005). Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci*, 8(1), 20-21. doi:10.1038/nn1366
- Higley, J. D., Hasert, M. F., Suomi, S. J., & Linnoila, M. (1991). Nonhuman primate model of alcohol abuse: effects of early experience, personality, and stress on alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(16), 7261-7265.
- Hill, M. N., Miller, G. E., Ho, W. S., Gorzalka, B. B., & Hillard, C. J. (2008). Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry*, 41(2), 48-53. doi:10.1055/s-2007-993211
- Homberg, J. R., Schubert, D., & Gaspar, P. (2010). New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs. *Trends Pharmacol Sci*, 31(2), 60-65. doi:10.1016/j.tips.2009.11.003
- Homberg, J. R., van den Akker, M., Raaso, H. S., Wardeh, G., Binnekade, R., Schoffelmeer, A. N., & de Vries, T. J. (2002). Enhanced motivation to self-administer cocaine is predicted by self-grooming behaviour and relates to dopamine release in the rat medial prefrontal cortex and amygdala. *Eur J Neurosci*, 15(9), 1542-1550.
- Homberg, J. R., van den Bos, R., den Heijer, E., Suer, R., & Cuppen, E. (2008). Serotonin transporter dosage modulates long-term decision-making in rat and human. *Neuropharmacology*, 55(1), 80-84. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.04.016
- Insel, T. R. (1997). A neurobiological basis of social attachment. *Am J Psychiatry*, 154(6), 726-735. doi:10.1176/ajp.154.6.726
- Insel, T. R. (2003). Is social attachment an addictive disorder? *Physiol Behav*, 79(3), 351-357.
- Ironside, M., O'Shea, J., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2016). Frontal Cortex Stimulation Reduces Vigilance to Threat: Implications for the Treatment of Depression and Anxiety. *Biol Psychiatry*, 79(10), 823-830. doi:10.1016/j.biopsych.2015.06.012
- Joireman, J., Anderson, J., & Strathman, A. (2003). The aggression paradox: understanding links among aggression, sensation seeking, and the consideration of future consequences. *J Pers Soc Psychol*, 84(6), 1287-1302.
- Jokinen, J., Chatzittofis, A., Hellstrom, C., Nordstrom, P., Uvnas-Moberg, K., & Asberg, M. (2012). Low CSF oxytocin reflects high intent in suicide attempters. *Psychoneuroendocrinology*, 37(4), 482-490. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.07.016
- Jokinen, J., & Nordstrom, P. (2009). HPA axis hyperactivity and attempted suicide in young adult mood disorder inpatients. *J Affect Disord*, 116(1-2), 117-120. doi:10.1016/j.jad.2008.10.015
- Jollant, F., Bellivier, F., Leboyer, M., Astruc, B., Torres, S., Verdier, R., . . . Courtet, P. (2005). Impaired decision making in suicide attempters. *Am J Psychiatry*, 162(2), 304-310. doi:10.1176/appi.ajp.162.2.304

- Jollant, F., Buresi, C., Guillaume, S., Jaussent, I., Bellivier, F., Leboyer, M., . . . Courtet, P. (2007). The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *144B*(5), 615-624. doi:10.1002/ajmg.b.30467
- Jollant, F., Lawrence, N. S., Giampietro, V., Brammer, M. J., Fullana, M. A., Drapier, D., . . . Phillips, M. L. (2008). Orbitofrontal cortex response to angry faces in men with histories of suicide attempts. *Am J Psychiatry*, *165*(6), 740-748. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07081239
- Katz, R. J. (1982). Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacol Biochem Behav*, *16*(6), 965-968.
- Kemperman, I., Russ, M. J., Clark, W. C., Kakuma, T., Zanine, E., & Harrison, K. (1997). Pain assessment in self-injurious patients with borderline personality disorder using signal detection theory. *Psychiatry Res*, *70*(3), 175-183.
- Kies, S. D., & Devine, D. P. (2004). Self-injurious behaviour: a comparison of caffeine and pemoline models in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, *79*(4), 587-598. doi:10.1016/j.pbb.2004.09.010
- Klonsky, E. D. (2007). The functions of deliberate self-injury: a review of the evidence. *Clin Psychol Rev*, *27*(2), 226-239. doi:10.1016/j.cpr.2006.08.002
- Knowles, P. A., Conner, R. L., & Panksepp, J. (1989). Opiate effects on social behavior of juvenile dogs as a function of social deprivation. *Pharmacol Biochem Behav*, *33*(3), 533-537.
- Kobiella, A., Reimold, M., Ulshofer, D. E., Ikonomidou, V. N., Vollmert, C., Vollstadt-Klein, S., . . . Smolka, M. N. (2011). How the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism influences amygdala function: the roles of in vivo serotonin transporter expression and amygdala structure. *Transl Psychiatry*, *1*, e37. doi:10.1038/tp.2011.29
- Koob, G. F. (2015). The dark side of emotion: the addiction perspective. *Eur J Pharmacol*, *753*, 73-87. doi:10.1016/j.ejphar.2014.11.044
- Kraemer, G. W., Ebert, M. H., Schmidt, D. E., & McKinney, W. T. (1991). Strangers in a strange land: a psychobiological study of infant monkeys before and after separation from real or inanimate mothers. *Child Dev*, *62*(3), 548-566.
- Kreitman, N., Philip, A. E., Greer, S., & Bagley, C. R. (1969). Parasuicide. *Br J Psychiatry*, *115*(523), 746-747.
- Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*, *6*(9), 691-702. doi:10.1038/nrn1747
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, *455*(7215), 894-902. doi:10.1038/nature07455
- Krysinska, K., Heller, T. S., & De Leo, D. (2006). Suicide and deliberate self-harm in personality disorders. *Curr Opin Psychiatry*, *19*(1), 95-101. doi:10.1097/01.yco.0000191498.69281.5e
- Le Bon, O., Basiaux, P., Streel, E., Tecco, J., Hanak, C., Hansenne, M., . . . Dupont, S. (2004). Personality profile and drug of choice; a multivariate analysis using Cloninger's TCI on heroin addicts, alcoholics, and a random population group. *Drug Alcohol Depend*, *73*(2), 175-182.
- Leboyer, M., Slama, F., Siever, L., & Bellivier, F. (2005). Suicidal disorders: a nosological entity per se? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, *133C*(1), 3-7. doi:10.1002/ajmg.c.30040
- Lee, R., Ferris, C., Van de Kar, L. D., & Coccaro, E. F. (2009). Cerebrospinal fluid oxytocin, life history of aggression, and personality disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(10), 1567-1573. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.06.002
- Leng, G., & Ludwig, M. (2008). Neurotransmitters and peptides: whispered secrets and public announcements. *J Physiol*, *586*(23), 5625-5632. doi:10.1113/jphysiol.2008.159103
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., . . . Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, *274*(5292), 1527-1531.
- Lim, M. M., & Young, L. J. (2006). Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Horm Behav*, *50*(4), 506-517. doi:10.1016/j.yhbeh.2006.06.028
- Linehan, M. M. (2000). *Behavioral treatments of suicidal behaviors: Definitional obfuscation and treatment outcomes* (S. S. C. R. W. Maris, J. L. McIntosh, & M. M. Siverman (Eds) Ed.). New York: Guilford Press.
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., . . . Meaney, M. J. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, *277*(5332), 1659-1662.
- Lopez-Castroman, J., Perez-Rodriguez Mde, L., Jaussent, I., Alegria, A. A., Artes-Rodriguez, A., Freed, P., . . . European Research Consortium for, S. (2011). Distinguishing the relevant features of frequent suicide

- attempters. *J Psychiatr Res*, 45(5), 619-625. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.09.017
- Lovallo, W. R., Yechiam, E., Sorocco, K. H., Vincent, A. S., & Collins, F. L. (2006). Working memory and decision-making biases in young adults with a family history of alcoholism: studies from the Oklahoma family health patterns project. *Alcohol Clin Exp Res*, 30(5), 763-773. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00089.x
- Luigjes, J., van den Brink, W., Feenstra, M., van den Munckhof, P., Schuurman, P. R., Schippers, R., . . . Denys, D. (2012). Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Mol Psychiatry*, 17(6), 572-583. doi:10.1038/mp.2011.114
- Lundh, L. G., Karim, J., & Quilisch, E. (2007). Deliberate self-harm in 15-year-old adolescents: a pilot study with a modified version of the Deliberate Self-Harm Inventory. *Scand J Psychol*, 48(1), 33-41. doi:10.1111/j.1467-9450.2007.00567.x
- Lutz, C. K. (2014). Stereotypic behavior in nonhuman primates as a model for the human condition. *ILAR J*, 55(2), 284-296. doi:10.1093/ilar/ilu016
- Machelska, H., & Stein, C. (2000). Pain control by immune-derived opioids. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 27(7), 533-536.
- Malkesman, O., Pine, D. S., Tragon, T., Austin, D. R., Henter, I. D., Chen, G., & Manji, H. K. (2009). Animal models of suicide-trait-related behaviors. *Trends Pharmacol Sci*, 30(4), 165-173. doi:10.1016/j.tips.2009.01.004
- Malone, K. M., Szanto, K., Corbitt, E. M., & Mann, J. J. (1995). Clinical assessment versus research methods in the assessment of suicidal behavior. *Am J Psychiatry*, 152(11), 1601-1607. doi:10.1176/ajp.152.11.1601
- Mann, J. J., & Malone, K. M. (1997). Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry*, 41(2), 162-171.
- Mann, J. J., Oquendo, M. A., Watson, K. T., Boldrini, M., Malone, K. M., Ellis, S. P., . . . Currier, D. (2014). Anxiety in major depression and cerebrospinal fluid free gamma-aminobutyric acid. *Depress Anxiety*, 31(10), 814-821. doi:10.1002/da.22278
- Marchand, W. R., Lee, J. N., Johnson, S., Thatcher, J., Gale, P., Wood, N., & Jeong, E. K. (2012). Striatal and cortical midline circuits in major depression: implications for suicide and symptom expression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 36(2), 290-299. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.10.016
- Marcus, M. T., & Zgierska, A. (2009). Mindfulness-based therapies for substance use disorders: part 1. *Subst Abuse*, 30(4), 263-265. doi:10.1080/08897070903250027
- Marinus, L. M., Chase, W. K., Rasmussen, K. L., Jorgenson, M. J., Novak, M. A. (1999). Reaction of rhesus monkeys with self-injurious behavior to heart rate testing: is biting a coping strategy. *American Journal of Primatology*, 49, 79.
- Martin, L. J., Spicer, D. M., Lewis, M. H., Gluck, J. P., & Cork, L. C. (1991). Social deprivation of infant rhesus monkeys alters the chemoarchitecture of the brain: I. Subcortical regions. *J Neurosci*, 11(11), 3344-3358.
- McCubbin, J. A. (1993). Stress and endogenous opioids: behavioral and circulatory interactions. *Biol Psychol*, 35(2), 91-122.
- McGregor, I. S., Callaghan, P. D., & Hunt, G. E. (2008). From ultrasocial to antisocial: a role for oxytocin in the acute reinforcing effects and long-term adverse consequences of drug use? *Br J Pharmacol*, 154(2), 358-368. doi:10.1038/bjp.2008.132
- McKinney, W. T., Jr., & Bunney, W. E., Jr. (1969). Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry*, 21(2), 240-248.
- Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*, 24, 1161-1192. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.1161
- Mendez-Bustos, P., de Leon-Martinez, V., Miret, M., Baca-Garcia, E., & Lopez-Castroman, J. (2013). Suicide reattempters: a systematic review. *Harv Rev Psychiatry*, 21(6), 281-295. doi:10.1097/HRP.0000000000000001
- Meyer, T. D., & Hautzinger, M. (2003). The structure of affective symptoms in a sample of young adults. *Compr Psychiatry*, 44(2), 110-116. doi:10.1053/comp.2003.50025
- Michel, G., Aquaviva, E., Aubron, V., Purper-ouakil, D. (2007). Suicides : mieux comprendre, pour prévenir avec plus d'efficacité *Baromètre santé 2005* (pp. 487-506). Saint-Denis: Inpes.
- Monnin, J., Thiemard, E., Vandel, P., Nicolier, M., Tio, G., Courtet, P., . . . Haffen, E. (2012). Sociodemographic and psychopathological risk factors in repeated suicide attempts: gender differences in a prospective study. *J Affect Disord*, 136(1-2), 35-43. doi:10.1016/j.jad.2011.09.001
- Moreau, J. L. (1997). Reliable monitoring of hedonic deficits in the chronic mild stress model of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 134(4), 357-358; discussion 371-357.
- Muehlenkamp, J. J. (2005). Self-injurious behavior as a separate clinical syndrome. *Am J Orthopsychiatry*, 75(2),

- 324-333. doi:10.1037/0002-9432.75.2.324
- Mueller, B. R., & Bale, T. L. (2008). Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci*, *28*(36), 9055-9065. doi:10.1523/JNEUROSCI.1424-08.2008
- Munafo, M. R., Clark, T. G., Moore, L. R., Payne, E., Walton, R., & Flint, J. (2003). Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, *8*(5), 471-484. doi:10.1038/sj.mp.4001326
- Munafo, M. R., Clark, T. G., Roberts, K. H., & Johnstone, E. C. (2006). Neuroticism mediates the association of the serotonin transporter gene with lifetime major depression. *Neuropsychobiology*, *53*(1), 1-8. doi:10.1159/000089915
- Murgatroyd, C., Patchev, A. V., Wu, Y., Micale, V., Bockmuhl, Y., Fischer, D., . . . Spengler, D. (2009). Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat Neurosci*, *12*(12), 1559-1566. doi:10.1038/nn.2436
- Murphy, D. L., & Lesch, K. P. (2008). Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci*, *9*(2), 85-96. doi:10.1038/nrn2284
- Muscat, R., & Willner, P. (1992). Suppression of sucrose drinking by chronic mild unpredictable stress: a methodological analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, *16*(4), 507-517.
- Nelson, E. E., Herman, K. N., Barrett, C. E., Noble, P. L., Wojteczko, K., Chisholm, K., . . . Pine, D. S. (2009). Adverse rearing experiences enhance responding to both aversive and rewarding stimuli in juvenile rhesus monkeys. *Biol Psychiatry*, *66*(7), 702-704. doi:10.1016/j.biopsych.2009.04.007
- Neumann, I. D. (2009). The advantage of social living: brain neuropeptides mediate the beneficial consequences of sex and motherhood. *Front Neuroendocrinol*, *30*(4), 483-496. doi:10.1016/j.yfrne.2009.04.012
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2004). *Self-harm, The short-term physical and psychological management and secondary prevention of self harm in primary and secondary care*. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2012). *Self-harm, The NICE guideline on longer-term management. NICE Clinical Guideline 133*. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.
- Nitsche, M. A., Koschack, J., Pohlner, H., Hullemann, S., Paulus, W., & Happe, S. (2012). Effects of frontal transcranial direct current stimulation on emotional state and processing in healthy humans. *Front Psychiatry*, *3*, 58. doi:10.3389/fpsy.2012.00058
- Nock, M. K. (2008). Actions speak louder than words: An elaborated theoretical model of the social functions of self-injury and other harmful behaviors. *Appl Prev Psychol*, *12*(4), 159-168. doi:10.1016/j.appsy.2008.05.002
- Nock, M. K., Borges, G., Bromet, E. J., Cha, C. B., Kessler, R. C., & Lee, S. (2008). Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev*, *30*, 133-154. doi:10.1093/epirev/mxn002
- Nock, M. K., Joiner, T. E., Jr., Gordon, K. H., Lloyd-Richardson, E., & Prinstein, M. J. (2006). Non-suicidal self-injury among adolescents: diagnostic correlates and relation to suicide attempts. *Psychiatry Res*, *144*(1), 65-72. doi:10.1016/j.psychres.2006.05.010
- Novak, M. A. (2003). Self-injurious behavior in rhesus monkeys: new insights into its etiology, physiology, and treatment. *Am J Primatol*, *59*(1), 3-19. doi:10.1002/ajp.10063
- Observatoire National du Suicide (ONS) (2014, 6 mai 2016). Suicide: état des lieux des connaissances et perspectives de recherche-1er rapport/novembre 2014. Retrieved from http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_ONS_2014.pdf
- Oliver, C., Petty, J., Ruddick, L., & Bacarese-Hamilton, M. (2012). The association between repetitive, self-injurious and aggressive behavior in children with severe intellectual disability. *J Autism Dev Disord*, *42*(6), 910-919. doi:10.1007/s10803-011-1320-z
- Oquendo, M. A., & Baca-Garcia, E. (2014). Suicidal behavior disorder as a diagnostic entity in the DSM-5 classification system: advantages outweigh limitations. *World Psychiatry*, *13*(2), 128-130. doi:10.1002/wps.20116
- Oquendo, M. A., Placidi, G. P., Malone, K. M., Campbell, C., Keilp, J., Brodsky, B., . . . Mann, J. J. (2003). Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(1), 14-22.
- Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) (2010). Substances Psychotropes. Statistiques pour 2009. Rapports techniques 3e partie. *Rapport de l'Organe International de Contrôle des stupéfiants pour 2009*, 165.

- Overman, W. H. (2004). Sex differences in early childhood, adolescence, and adulthood on cognitive tasks that rely on orbital prefrontal cortex. *Brain Cogn*, *55*(1), 134-147. doi:10.1016/S0278-2626(03)00279-3
- Owens, D., Horrocks, J., & House, A. (2002). Fatal and non-fatal repetition of self-harm. Systematic review. *Br J Psychiatry*, *181*, 193-199.
- Panksepp, J., Herman, B., Conner, R., Bishop, P., & Scott, J. P. (1978). The biology of social attachments: opiates alleviate separation distress. *Biol Psychiatry*, *13*(5), 607-618.
- Parker, K. J., Buckmaster, C. L., Schatzberg, A. F., & Lyons, D. M. (2005). Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(9), 924-929. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.04.002
- Pascoe, J. E., Williams, K. L., Mukhopadhyay, P., Rice, K. C., Woods, J. H., & Ko, M. C. (2008). Effects of mu, kappa, and delta opioid receptor agonists on the function of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in monkeys. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(4), 478-486. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.01.006
- Pattij, T., & Vanderschuren, L. J. (2008). The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacol Sci*, *29*(4), 192-199. doi:10.1016/j.tips.2008.01.002
- Pattison, E. M., & Kahan, J. (1983). The deliberate self-harm syndrome. *Am J Psychiatry*, *140*(7), 867-872. doi:10.1176/ajp.140.7.867
- Petersson, M., Hulth, A. L., & Uvnas-Moberg, K. (1999). Oxytocin causes a sustained decrease in plasma levels of corticosterone in rats. *Neurosci Lett*, *264*(1-3), 41-44.
- Petty, F., Kramer, G. L., Fulton, M., Davis, L., & Rush, A. J. (1995). Stability of plasma GABA at four-year follow-up in patients with primary unipolar depression. *Biol Psychiatry*, *37*(11), 806-810. doi:10.1016/0006-3223(94)00226-S
- Pezzella, F. R., Colosimo, C., Vanacore, N., Di Rezzo, S., Chianese, M., Fabbrini, G., & Meco, G. (2005). Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *20*(1), 77-81. doi:10.1002/mds.20288
- Pfennig, A., Kunzel, H. E., Kern, N., Ising, M., Majer, M., Fuchs, B., . . . Binder, E. B. (2005). Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry*, *57*(4), 336-342. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.017
- Photos VI, N. M. (2006). [Impairments in executive functioning among self-injurious adolescents].
- Piazza, P. V., Deroche-Gamonet, V., Rouge-Pont, F., & Le Moal, M. (2000). Vertical shifts in self-administration dose-response functions predict a drug-vulnerable phenotype predisposed to addiction. *J Neurosci*, *20*(11), 4226-4232.
- Pitchot, W., Hansenne, M., & Ansseau, M. (2001). Role of dopamine in non-depressed patients with a history of suicide attempts. *Eur Psychiatry*, *16*(7), 424-427. (a)
- Pitchot, W., Hansenne, M., Gonzalez Moreno, A., Pinto, E., Reggers, J., Fuchs, S., . . . Ansseau, M. (2001). Reduced dopamine function in depressed patients is related to suicidal behavior but not its lethality. *Psychoneuroendocrinology*, *26*(7), 689-696. (b)
- Pompili, M., Innamorati, M., Mann, J. J., Oquendo, M. A., Lester, D., Del Casale, A., . . . Girardi, P. (2008). Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *32*(6), 1501-1507. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.05.009
- Preti, A. (2007). Suicide among animals: a review of evidence. *Psychol Rep*, *101*(3 Pt 1), 831-848. doi:10.2466/pr0.101.3.831-848
- Preti, A. (2011). Do animals commit suicide? Does it matter? *Crisis*, *32*(1), 1-4. doi:10.1027/0227-5910/a000077
- 10.1027/0227-5910/a000098
- Qin, P., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2002). Suicide risk in relation to family history of completed suicide and psychiatric disorders: a nested case-control study based on longitudinal registers. *Lancet*, *360*(9340), 1126-1130. doi:10.1016/S0140-6736(02)11197-4
- Quevedo, K., Martin, J., Scott, H., Smyda, G., & Pfeifer, J. H. (2016). The neurobiology of self-knowledge in depressed and self-injurious youth. *Psychiatry Res*, *254*, 145-155. doi:10.1016/j.pscychresns.2016.06.015
- Ragnauth, A. K., Devidze, N., Moy, V., Finley, K., Goodwillie, A., Kow, L. M., . . . Pfaff, D. W. (2005). Female oxytocin gene-knockout mice, in a semi-natural environment, display exaggerated aggressive behavior. *Genes Brain Behav*, *4*(4), 229-239. doi:10.1111/j.1601-183X.2005.00118.x
- Ramboz, S., Saudou, F., Amara, D. A., Belzung, C., Segu, L., Misslin, R., . . . Hen, R. (1996). 5-HT 1B receptor knock out-behavioral consequences. *Behav Brain Res*, *73*(1-2), 305-312.
- Rasmussen, K., Beitner-Johnson, D. B., Krystal, J. H., Aghajanian, G. K., & Nestler, E. J. (1990). Opiate withdrawal

- and the rat locus coeruleus: behavioral, electrophysiological, and biochemical correlates. *J Neurosci*, 10(7), 2308-2317.
- Reavis, R., & Overman, W. H. (2001). Adult sex differences on a decision-making task previously shown to depend on the orbital prefrontal cortex. *Behav Neurosci*, 115(1), 196-206.
- Reinhardt, V., Rossell, M. (2001). Self-biting in caged macaques: Cause, effect, and treatment. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 4, 285-294.
- Reite, M., & Short, R. A. (1978). Nocturnal sleep in separated monkey infants. *Arch Gen Psychiatry*, 35(10), 1247-1253.
- Ribeiro, S. C., Kennedy, S. E., Smith, Y. R., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Interface of physical and emotional stress regulation through the endogenous opioid system and mu-opioid receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(8), 1264-1280. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.011
- Rommeck, I., Anderson, K., Heagerty, A., Cameron, A., & McCowan, B. (2009). Risk factors and remediation of self-injurious and self-abuse behavior in rhesus macaques. *J Appl Anim Welf Sci*, 12(1), 61-72. doi:10.1080/10888700802536798
- Roy, A., Dejong, J., & Ferraro, T. (1991). CSF GABA in depressed patients and normal controls. *Psychol Med*, 21(3), 613-618.
- Sachsse, U., Von der Heyde, S., & Huether, G. (2002). Stress regulation and self-mutilation. *Am J Psychiatry*, 159(4), 672. doi:10.1176/appi.ajp.159.4.672
- Saito, Y., Ito, M., Hanaoka, S., Ohama, E., Akaboshi, S., & Takashima, S. (1999). Dopamine receptor upregulation in Lesch-Nyhan syndrome: a postmortem study. *Neuropediatrics*, 30(2), 66-71. doi:10.1055/s-2007-973462
- Samaco, R. C., Mandel-Brehm, C., Chao, H. T., Ward, C. S., Fyffe-Maricich, S. L., Ren, J., . . . Neul, J. L. (2009). Loss of MeCP2 in aminergic neurons causes cell-autonomous defects in neurotransmitter synthesis and specific behavioral abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(51), 21966-21971. doi:10.1073/pnas.0912257106
- Samuel, D. B., & Widiger, T. A. (2008). A meta-analytic review of the relationships between the five-factor model and DSM-IV-TR personality disorders: a facet level analysis. *Clin Psychol Rev*, 28(8), 1326-1342. doi:10.1016/j.cpr.2008.07.002
- Sanchez, M. D., Milanes, M. V., Pazos, A., Diaz, A., & Laorden, M. L. (2000). Autoradiographic evidence of delta-opioid receptor downregulation after prenatal stress in offspring rat brain. *Pharmacology*, 60(1), 13-18. doi:28341
- Sarfati, Y., Bouchaud, B., & Hardy-Bayle, M. C. (2003). Cathartic effect of suicide attempts not limited to depression: a short-term prospective study after deliberate self-poisoning. *Crisis*, 24(2), 73-78. doi:10.1027//0227-5910.24.2.73
- Schinka, J. A., Busch, R. M., & Robichaux-Keene, N. (2004). A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry*, 9(2), 197-202. doi:10.1038/sj.mp.4001405
- Schmahl, C., Greffrath, W., Baumgartner, U., Schlereth, T., Magerl, W., Philipsen, A., . . . Treede, R. D. (2004). Differential nociceptive deficits in patients with borderline personality disorder and self-injurious behavior: laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings. *Pain*, 110(1-2), 470-479. doi:10.1016/j.pain.2004.04.035
- Schmahl, C. G., Vermetten, E., Elzinga, B. M., & Douglas Bremner, J. (2003). Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 122(3), 193-198.
- Seligman, M. E. (1972). Learned helplessness. *Annu Rev Med*, 23, 407-412. doi:10.1146/annurev.me.23.020172.002203
- Sen, S., Burmeister, M., & Ghosh, D. (2004). Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 127B(1), 85-89. doi:10.1002/ajmg.b.20158
- Seo, D., Patrick, C. J., & Kennealy, P. J. (2008). Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other Clinical Disorders. *Aggress Violent Behav*, 13(5), 383-395. doi:10.1016/j.avb.2008.06.003
- Shannon, C., Schwandt, M. L., Champoux, M., Shoaf, S. E., Suomi, S. J., Linnoila, M., & Higley, J. D. (2005). Maternal absence and stability of individual differences in CSF 5-HIAA concentrations in rhesus monkey infants. *Am J Psychiatry*, 162(9), 1658-1664. doi:10.1176/appi.ajp.162.9.1658

- Sher, L. (1998). The endogenous euphoric reward system that reinforces physical training: a mechanism for mankind's survival. *Med Hypotheses*, 51(6), 449-450.
- Sher, L. (2006). Dopamine and the pathophysiology of suicidal behavior in alcoholism. *Med Hypotheses*, 66(5), 1043-1044. doi:10.1016/j.mehy.2005.12.003
- Sher, L. (2016). Buprenorphine and the treatment of depression, anxiety, non-suicidal self-injury, and suicidality. *Acta Psychiatr Scand*, 134(1), 84-85. doi:10.1111/acps.12577
- Shmelkov, S. V., Hormigo, A., Jing, D., Proenca, C. C., Bath, K. G., Milde, T., . . . Rafii, S. (2010). Slitrk5 deficiency impairs corticostriatal circuitry and leads to obsessive-compulsive-like behaviors in mice. *Nat Med*, 16(5), 598-602, 591p following 602. doi:10.1038/nm.2125
- Silbersweig, D., Clarkin, J. F., Goldstein, M., Kernberg, O. F., Tiescher, O., Levy, K. N., . . . Stern, E. (2007). Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 164(12), 1832-1841. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06010126
- Simon, O. R., Swann, A. C., Powell, K. E., Potter, L. B., Kresnow, M. J., & O'Carroll, P. W. (2001). Characteristics of impulsive suicide attempts and attempters. *Suicide Life Threat Behav*, 32(1 Suppl), 49-59.
- Snaith, R. P., & Taylor, C. M. (1985). Rating scales for depression and anxiety: a current perspective. *Br J Clin Pharmacol*, 19 Suppl 1, 17S-20S.
- Soloff, P. H., Meltzer, C. C., Becker, C., Greer, P. J., Kelly, T. M., & Constantine, D. (2003). Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 123(3), 153-163.
- Soubrié, P., Simon, P. (1989). Les modèles animaux en psychopharmacologie. *Confrontations psychiatriques*, 30, 113-129.
- Spruijt, B. M., van Hooff, J. A., & Gispen, W. H. (1992). Ethology and neurobiology of grooming behavior. *Physiol Rev*, 72(3), 825-852.
- Stanley, B., Winchel, R., Molcho, A., Simeon, D., Stanley, M. (1992). Suicide and the self-harm continuum: Phenomenological and biochemical evidence. *International Review of Psychiatry*, 4, 149-155.
- Stanley, B., & Siever, L. J. (2010). The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model. *Am J Psychiatry*, 167(1), 24-39. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09050744
- Suomi, S. J. (1997). Early determinants of behaviour: evidence from primate studies. *Br Med Bull*, 53(1), 170-184.
- Suyemoto, K. L. (1998). The functions of self-mutilation. *Clin Psychol Rev*, 18(5), 531-554.
- Takayanagi, Y., Yoshida, M., Bielsky, I. F., Ross, H. E., Kawamata, M., Onaka, T., . . . Nishimori, K. (2005). Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(44), 16096-16101. doi:10.1073/pnas.0505312102
- Tiefenbacher, S., Davenport, M. D., Novak, M. A., Pouliot, A. L., & Meyer, J. S. (2003). Fenfluramine challenge, self-injurious behavior, and aggression in rhesus monkeys. *Physiol Behav*, 80(2-3), 327-331.
- Tiefenbacher, S., Novak, M. A., Jorgensen, M. J., & Meyer, J. S. (2000). Physiological correlates of self-injurious behavior in captive, socially-reared rhesus monkeys. *Psychoneuroendocrinology*, 25(8), 799-817.
- Tiefenbacher, S., Novak, M. A., Lutz, C. K., & Meyer, J. S. (2005). The physiology and neurochemistry of self-injurious behavior: a nonhuman primate model. *Front Biosci*, 10, 1-11.
- Tracy, D. K., Shergill, S.S., David, A.S., Fonagy, P., Zaman, R., Downar, J., Elliott, E., Bhui, K. (2015). Self-harm and suicidal acts: a suitable case for treatment of impulsivity-driven behaviour with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *British Journal of Psychiatry*, 1, 87-91.
- Turecki, G., Ernst, C., Jollant, F., Labonte, B., & Mechawar, N. (2012). The neurodevelopmental origins of suicidal behavior. *Trends Neurosci*, 35(1), 14-23. doi:10.1016/j.tins.2011.11.008
- Uekermann, J., Channon, S., Winkel, K., Schlegel, P., & Daum, I. (2007). Theory of mind, humour processing and executive functioning in alcoholism. *Addiction*, 102(2), 232-240. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01656.x
- van den Bos, R., Lasthuis, W., den Heijer, E., van der Harst, J., & Spruijt, B. (2006). Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behav Res Methods*, 38(3), 470-478.
- van Heeringen, K., Desmyter, S., Bijttebier, S. (2014). *Human imaging studies of suicidal behavior and its risk factors*. Switzerland: Springer International Publishing Switzerland.
- Veening, J. G., de Jong, T., & Barendregt, H. P. (2010). Oxytocin-messages via the cerebrospinal fluid: behavioral effects; a review. *Physiol Behav*, 101(2), 193-210. doi:10.1016/j.physbeh.2010.05.004
- Virkkunen, M., Rawlings, R., Tokola, R., Poland, R. E., Guidotti, A., Nemeroff, C., . . . Linnoila, M. (1994). CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, 51(1), 20-27.
- Volkow, N. D., & Li, T. K. (2004). Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci*,

- 5(12), 963-970. doi:10.1038/nrn1539
- Voon, V. (2004). Repetition, repetition, and repetition: compulsive and punning behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 19(4), 367-370. doi:10.1002/mds.20046
- Voon, V., Potenza, M. N., & Thomsen, T. (2007). Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 20(4), 484-492. doi:10.1097/WCO.0b013e32826fbc8f
- Wallenstein, M. B., & Nock, M. K. (2007). Physical exercise as a treatment for non-suicidal self-injury: evidence from a single-case study. *Am J Psychiatry*, 164(2), 350-351. doi:10.1176/ajp.2007.164.2.350a
- Welch, J. M., Lu, J., Rodriguiz, R. M., Trotta, N. C., Peca, J., Ding, J. D., . . . Feng, G. (2007). Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*, 448(7156), 894-900. doi:10.1038/nature06104
- Wellman, C. L., Izquierdo, A., Garrett, J. E., Martin, K. P., Carroll, J., Millstein, R., . . . Holmes, A. (2007). Impaired stress-coping and fear extinction and abnormal corticolimbic morphology in serotonin transporter knock-out mice. *J Neurosci*, 27(3), 684-691. doi:10.1523/JNEUROSCI.4595-06.2007
- Willeumier, K., Taylor, D. V., & Amen, D. G. (2011). Decreased cerebral blood flow in the limbic and prefrontal cortex using SPECT imaging in a cohort of completed suicides. *Transl Psychiatry*, 1, e28. doi:10.1038/tp.2011.28
- Williams, J. M. G., Crane, C., Barnhofer, T., Duggan, D. S. . (2005). *Psychology and suicidal behaviour: Elaborating the entrapment model*. Oxford, England: Oxford University Press.
- Williams, K. L., Ko, M. C., Rice, K. C., & Woods, J. H. (2003). Effect of opioid receptor antagonists on hypothalamic-pituitary-adrenal activity in rhesus monkeys. *Psychoneuroendocrinology*, 28(4), 513-528.
- Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 83(1), 1-16.
- Willner, P., Muscat, R., & Papp, M. (1992). An animal model of anhedonia. *Clin Neuropharmacol*, 15 Suppl 1 Pt A, 550A-551A.
- Winslow, J. T., Hastings, N., Carter, C. S., Harbaugh, C. R., & Insel, T. R. (1993). A role for central vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles. *Nature*, 365(6446), 545-548. doi:10.1038/365545a0
- Wise, S. P. (2008). Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends Neurosci*, 31(12), 599-608.
- Yang, X. W., & Lu, X. H. (2011). Molecular and cellular basis of obsessive-compulsive disorder-like behaviors: emerging view from mouse models. *Curr Opin Neurol*, 24(2), 114-118. doi:10.1097/WCO.0b013e32834451fb
- Yoshimasu, K., Kiyohara, C., Miyashita, K., & Stress Research Group of the Japanese Society for, H. (2008). Suicidal risk factors and completed suicide: meta-analyses based on psychological autopsy studies. *Environ Health Prev Med*, 13(5), 243-256. doi:10.1007/s12199-008-0037-x
- Yovell, Y., Bar, G., Mashiah, M., Baruch, Y., Briskman, I., Asherov, J., . . . Panksepp, J. (2016). Ultra-Low-Dose Buprenorphine as a Time-Limited Treatment for Severe Suicidal Ideation: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, 173(5), 491-498. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15040535
- Zuckerman, M., & Neeb, M. (1979). Sensation seeking and psychopathology. *Psychiatry Res*, 1(3), 255-264.

b. Validation de l'intérêt translationnel du modèle dimensionnel par une approche pharmacologique

Après conceptualisation, nous avons pu tester sur d'autres conduites addictives la pertinence clinique et thérapeutique du modèle dimensionnel à travers une approche pharmacologique. A partir de l'exemple d'un traitement addictolytique, cette étude montre à quel point l'approche psychopathologique dimensionnelle peut-être déterminante dans la compréhension des mécanismes addictifs, quels que soient les produits ou les comportements impliqués. Cette étude confirme l'intérêt de pouvoir aborder les pathologies mentales de façon transnosographique et dimensionnelle et permet d'envisager des perspectives thérapeutiques pragmatiques des conduites suicidaires.

Article 6 (en préparation) : Pennel L, Martin-Gatignol V, Mayne FA, Lama-Lama P, Garadier F, Carraz J, Dematteis M. Utilisation du baclofène dans les compulsions alimentaires résistantes : un exemple d'approche pharmacologique dimensionnelle dans les pathologies mentales

Cette étude a fait l'objet d'une communication écrite (poster), intitulée « Etude de l'efficacité du baclofène dans les compulsions alimentaires résistantes » aux Journées de la Recherche Médicale au CHU de Grenoble, le 5 juin 2015.

Par ailleurs, l'application du modèle dimensionnel en clinique et l'adaptation des stratégies thérapeutiques et préventives addictologiques aux conduites suicidaires ont fait l'objet de plusieurs communications :

- Une communication orale sur « L'Actualité de la prise en charge des patients souffrant de troubles de l'usage d'alcool », où différentes stratégies thérapeutiques dimensionnelles, intégratives et fonctionnelles ont été présentées dans le cadre des troubles de l'usage de l'alcool, au Centre Hospitalier Le Valmont à Montélegier, le 2 décembre 2015.
- Une communication orale sur « Le programme RéHAdd, Addiction et Réhabilitation » où les aspects dimensionnels des domaines de fonctionnement (affectivo-émotionnel, cognitif, subjectif, motivationnel, relationnel, consommations, interactions avec l'environnement) étaient abordés à travers différentes stratégies de soins dans une démarche de réhabilitation écologique.

Utilisation du baclofène dans les compulsions alimentaires résistantes : un exemple d'approche pharmacologique dimensionnelle dans les pathologies mentales

Lucie PENNEL (MD)^{1,2,3}, Vanessa MARTIN-GATIGNOL³, Flore-Anne MAYNE (PharmD),
Pablo LAMA-LAMA (MPsy)³, Florence GARADIER (MPsy), Jérôme CARRAZ (MD),
Maurice DEMATTEIS (MD, PhD)^{1,3}

¹Univ. Grenoble Alpes, Faculty of Medicine, Grenoble, F-38042, France

²INSERM U1042, HP2 Laboratory, Grenoble F-38042, France

³CHU Grenoble Alpes, Department of Addiction Medicine, Grenoble F-38043, France

RÉSUMÉ

Introduction : En constante augmentation, l'obésité est un problème majeur de santé publique en raison de ses multiples conséquences sur la santé. Or de plus en plus d'arguments mettent en évidence des mécanismes neurobiologiques communs avec ceux des addictions, dont la voie GABAergique B (GABA-B) qui constituerait une piste thérapeutique.

Objectif : L'objectif principal était d'évaluer l'effet du baclofène, agoniste GABAergique B, sur les compulsions alimentaires (CA), le poids et d'autres paramètres chez des patients souffrant de CA résistantes.

Méthode : Cette étude pilote compassionnelle, descriptive observationnelle prospective non contrôlée, a évalué les CA (fréquence, intensité, craving, restriction, contrôle, alimentation émotionnelle), le poids et les caractéristiques psychopathologiques à l'inclusion et à 6 mois de traitement chez des patients en échec thérapeutique depuis au moins 5 ans. Les patients répondeurs (perte de poids pour les patients en surcharge) ont été comparés aux patients non-répondeurs (pas de perte de poids). Les patients ayant un poids normal-bas à l'inclusion (poids faible maintenu en raison des vomissements) ont fait l'objet de comparaisons à 6 mois séparément des patients en surcharge pondérale, l'objectif principal étant l'arrêt des CA et non la perte de poids.

Résultats : Sur 27 patients inclus, 23 ont été maintenus dans l'étude. Quels que soient le poids à l'inclusion et la variation pondérale sur les 6 mois, tous les types de CA ont diminué en fréquence et intensité parallèlement à la diminution du craving, de l'insatisfaction par rapport au corps, de l'alimentation incontrôlée et émotionnelle. Au total, 15 patients en surcharge pondérale ont perdu du poids, manifestant une diminution de l'appétence pour les aliments salés et sucrés. Les patients en surcharge pondérale non-répondeurs présentaient un profil psychopathologique et anamnestique particulier : IMC plus élevé, recours plus fréquent à la chirurgie bariatrique, hyperphagie nocturne prédominante, fluctuations pondérales et inobservance thérapeutique plus fréquentes, alexithymie et dépression plus sévères, qualité de vie plus altérée. Les patients avec un poids normal-bas ont repris du poids de façon acceptable (sans réactivation de l'anxiété ou des CA).

Conclusion : Tous les types de CA sont apparus sensibles au traitement par baclofène, quelle que soit la variation pondérale. Par son action sur la composante obsessionnelle, le craving, et sur le contrôle comportemental, le baclofène pourrait entraîner à la fois une amélioration de l'hyperphagie mais aussi des comportements de restriction.

Mots clés : compulsions alimentaires, impulsions, baclofène, addiction, psychopathologie, obésité

Abréviations

IMC = indice de masse corporelle

CA = compulsions alimentaires

BED = binge eating disorder

HPP = hyperphagie prandiale

HPN = hyperphagie nocturne

INTRODUCTION

L'obésité est un facteur de risque majeur dans de nombreuses pathologies chroniques, engendrant handicaps et sur-mortalité. Un indice de masse corporelle (IMC) élevé, une alimentation riche en sel, sucres rapides et acides gras saturés ainsi qu'un régime pauvre en fruits et légumes influencent les autres facteurs de risque cardiovasculaires et seraient indirectement responsables de la majorité des dépenses de santé publique (Bauer, 2014). Malgré les recommandations visant à promouvoir l'activité physique ainsi que les politiques de prévention en santé publique axées sur la diététique, la prévalence de l'obésité a augmenté d'environ 5% sur les 10 dernières années, et de plus de 20% entre 1960 et 2010 (NCHS, 2013).

Bien que nécessaires, les approches environnementales et les interventions du système de santé ciblant les bénéfices de la diététique et de l'activité physique sont insuffisantes concernant la prévention de l'obésité et le maintien prolongé de la perte de poids (Jeffrey, 2000).

L'obésité est considérée comme un syndrome multifactoriel résultant de facteurs génétiques, socioculturels, environnementaux et psychologiques. Cependant, de plus en plus d'arguments scientifiques mettent en évidence des processus neurobiologiques communs avec ceux des addictions (Volkow et Wise, 2005) ce qui ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques. En effet à ce jour, les recommandations sur la prise en charge pharmacologique des troubles des conduites alimentaires de type boulimie et binge eating, préconisent les antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou tricycliques, et les antiépileptiques (Aigner et al., 2011). Cependant, si l'on considère qu'il existe des mécanismes addictifs dans l'obésité, la neurotransmission GABAergique notamment B pourrait constituer une stratégie thérapeutique alternative et prometteuse (Filip, 2014).

Différentes études ont montré l'action addictolytique du baclofène, notamment dans les addictions à l'alcool et à la cocaïne (Addolorato et al. 2007 ; Karila et al, 2008, Shoptaw et al. 2003; Edwards et al., 2011). Cependant, peu d'études ont testé l'efficacité du baclofène dans les addictions comportementales. La recherche sur l'animal a pourtant montré que le baclofène réduisait l'appétence pour les aliments gras (Corwin et al., 2009 ; Berner et al., 2009 ; Wojnicki et al., 2014). Chez l'homme, quelques études ont montré que des faibles doses de baclofène pouvaient entraîner une réduction de la sévérité du binge eating et du craving (Broft et al., 2007 ; Corwin et al., 2012) ainsi qu'une perte de poids (Guardia et al., 2011). Une étude observationnelle récente sur 5 patientes avec de plus fortes doses de baclofène (120 à 180 mg/j) prescrites pendant une durée d'au moins 6 mois, a objectivé une perte de poids et la disparition de compulsions de type binge eating (de Beaupaire et al., 2015). Néanmoins, il n'existe pas de consensus sur les indications et modalités de prescription du baclofène, ni de données précises sur les mécanismes psychopathologiques impliqués.

L'objectif de notre étude était i) d'évaluer chez des patients souffrant de CA résistantes l'effet du baclofène sur ces CA, le poids et différentes caractéristiques psychopathologiques au cours d'un traitement de 6 mois, avec des prescriptions personnalisées en termes de dose et de répartition quotidienne, ii) d'identifier les patients répondeurs sur le plan comportemental et pondéral.

MÉTHODE

Population

Il s'agit d'une étude pilote descriptive observationnelle et prospective non contrôlée. Seuls des patients en situation d'échec thérapeutique pour des CA évoluant depuis plus de 5 ans ont été inclus dans cette étude compassionnelle. Les patients ont été adressés entre janvier 2013 et août 2014 par un psychiatre libéral spécialiste des troubles des conduites alimentaires. Ils présentaient au moins un type de CA (boulimie, binge eating disorder, hyperphagie prandiale et/ou nocturne, et grignotage). La boulimie était définie comme une prise alimentaire en grande quantité, en un temps limité, caractérisée par une perte de contrôle et associée à des comportements compensatoires (vomissements, laxatifs, diurétiques, sport intensif). Le Binge Eating Disorder (BED) correspondait à la même définition mais sans comportement compensatoire (Aigner et al., 2011). L'Hyperphagie prandiale (HPP) et nocturne (HPN) diffèrent du BED par l'horaire, puisque réalisée exclusivement lors des repas ou la nuit. Le grignotage correspond à des prises alimentaires répétées en petites quantités réparties sur une longue durée (>1h). Ces CA devaient évoluer depuis plus de 5 ans, sans efficacité thérapeutique des traitements standards de l'obésité et des troubles des conduites alimentaires, c'est à dire au minimum une prise en charge nutritionnelle et psychothérapique. Cette prise en charge standard pouvait avoir été associée à un traitement pharmacologique (antidépresseur sérotoninergique, médicaments coupe-faim...) et/ou chirurgical (chirurgie bariatrique). Les patients inclus devaient avoir plus de 18 ans et présenter un IMC supérieur ou égal à 17 kg/m². Les patients devaient avoir rempli un consentement éclairé et écrit, après avoir reçu une information complète sur l'étude et sur le baclofène. Les femmes enceintes, les majeurs protégés, les patients présentant un trouble délirant aigu ou chronique, ou une anorexie restrictive pure (au moment de l'évaluation) n'étaient pas inclus dans l'étude.

Déroulement de l'étude

La prescription de baclofène s'intégrait à une prise en charge addictologique standardisée dans le service d'Addictologie du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble obligatoirement associée à la poursuite du suivi spécialisé en psychothérapie (Figure 1). Le suivi addictologique standardisé correspond à une prise

en charge globale et individualisée, basée sur des stratégies d'éducation thérapeutique et d'entretien motivationnel. Le suivi était réalisé chaque semaine le premier mois, puis chaque mois et réadapté en fonction des bilans personnalisés. La prise en charge comportait la prescription du baclofène, l'apprentissage de la gestion des prises et de la conduite à tenir en cas d'effets secondaires, et pouvait associer selon les besoins, la motivation et les capacités des patients, un traitement psychotrope, la reprise d'une activité physique, et un suivi diététique.

La prise en charge psychothérapique correspondait à la prise en charge habituelle du spécialiste des troubles des conduites alimentaires qui adressait les patients. Ces soins psychothérapiques étaient donc poursuivis en parallèle du suivi addictologique et était essentiellement ciblé sur l'atténuation de la restriction cognitive (besoin fort de suivre un modèle hypocalorique dans le but de maigrir) et l'amélioration de la perception des sensations et émotions alimentaires (faim, satiété, consistance et saveur, plaisir, apaisement...) en s'appuyant sur des stratégies de psychothérapie intégrative (thérapie cognitivo-comportementale, pleine conscience, inspiration analytique en fonction des besoins et de l'évolution des patients).

Tout type de régime alimentaire était proscrit et la seule consigne était l'absence de restriction cognitive (patients autorisés à manger quand ils voulaient, ce qu'ils voulaient, quand ils en ressentaient le besoin ou l'envie, mais en recherchant la sensation de faim, de satiété et de plaisir ainsi que le goût et la consistance des aliments). Lorsqu'un accompagnement diététique était demandé par les patients, seuls des conseils de rééquilibrage alimentaire (informations et conseils sur une alimentation équilibrée) étaient transmis par une diététicienne en lien avec le psychiatre spécialisé.

Prescription du baclofène

La prescription du baclofène (posologies et horaires des prises) était progressivement adaptée en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule, de la tolérance, et du craving évalué selon les critères de l'échelle ETIAM (voire ci-dessous) toutes les 2 heures tous les jours de la semaine précédant l'évaluation (agenda de craving). Les prises de baclofène étaient programmées au minimum 30 minutes avant les pics de craving identifiés sur l'agenda quotidien (délai d'action minimum de 30 minutes). En fonction de la durée et de l'intensité du craving, les patients pouvaient avoir entre 1 et 4 prises par jour. La demi-vie étant de 3-4 heures, 4 prises sont nécessaires pour couvrir une journée de 12 à 16h si le craving est de forte intensité et en continu sur la journée. Au démarrage, les posologies étaient de ½ à 1 cp 2 fois par jour, puis les augmentations se faisaient par paliers de 2 jours pendant la première semaine. Les posologies étaient augmentées jusqu'à obtenir une efficacité clinique, et aucune posologie maximum n'a été fixée. En fonction de la tolérance, la vitesse d'augmentation était maintenue ou ralentie (allongement des paliers à la même posologie entre deux augmentations). En cas d'effet

secondaire, la posologie était maintenue sans augmentation jusqu'à ce que l'effet secondaire disparaisse ou qu'il devienne tolérable et compatible avec la vie quotidienne. Lorsque les effets secondaires étaient difficilement tolérables, une diminution de la posologie était réalisée jusqu'à atteindre le palier précédent. Les adaptations étaient réalisées de façon hebdomadaire le premier mois, puis de façon mensuelle. Tous les effets indésirables ainsi que leur évolution en fonction des modifications posologiques ont été notifiés et signalés à la pharmacovigilance.

Un comportement d'inobservance correspondait à un oubli d'au moins 2 prises de baclofène par semaine. Les motifs d'arrêt et de sortie de l'étude ont été répertoriés.

Recueil des données et outils d'évaluation

A l'inclusion, les informations socio-démographiques ont été évaluées à l'aide du questionnaire anamnestique expérimental (Guelfi, 1993) inspiré du système AMDP (Bobon, 1981). Les troubles psychiatriques actuels et antérieurs d'après l'axe I du DSM-IV-TR ont été dépistés sur la version 5 du MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998)), les dimensions fondamentales de la personnalité selon le modèle de Cloninger (1987) à partir du TCI-R à 240 items (Pélissolo et al., 2005) et l'existence d'autres addictions avec et sans produit ont été recherchées.

D'autres paramètres ont été évalués à l'inclusion et à 6 mois de traitement tels que l'évolution de la sévérité de l'anxiété et de la dépression avec le questionnaire HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond and Snaith, 1983 ; Friedman et al., 2001)), la qualité de vie sur l'échelle de I. Marks (Cottraux et Blackburn, 1995), les trois dimensions de l'impulsivité (attentionnelle, motrice et les difficultés de planification) avec l'échelle BIS 11 (Barratt Impulsiveness Scale-11, (Patton et coll., 1995)), l'alexithymie avec l'échelle TAS-20 (Toronto Alexithymia Scale, (Zech et al., 1999 ; Loas et al., 1996 ; 1999)), ainsi que la prise d'un traitement psychotrope et l'activité physique. Enfin la tolérance biologique du baclofène a été évaluée par un bilan effectué avant et après 6 mois de traitement en mesurant la numération-formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale, et le retentissement glucido-lipidique.

Les compulsions alimentaires ont été caractérisées en fonction de leur type, de leur sévérité et de leurs conséquences : nombre de crises par jour et par semaine, nombre d'heures de grignotage cumulées par semaine, intensité quotidienne du craving (besoin impérieux de manger) selon les critères de l'échelle d'évaluation temporaire d'appétence moyenne (ETIAM (Michaud, 2004)), poids et IMC, effet yo-yo (> 3 fluctuations de poids de > 3 kg, ou > 2 fluctuations de poids de > 5 kg) modifications spontanées d'appétence pour certains types d'aliments (salés/sucrés, fruits/légumes). Des paramètres cliniques et psychopathologiques spécifiques des troubles des conduites alimentaires ont été évalués à l'aide d'échelles validées et/ou utilisées en pratique clinique ou en recherche : les comportements boulimiques à partir de l'échelle d'Edinburgh (Bulimic Investigatory test of Edinburgh (Henderson and Freeman, 1987 ;

Bouvard et Cottraux, 2002), les traits psychologiques et comportementaux communs à l'anorexie mentale et à la boulimie nerveuse à partir de l'EDI2 (Eating Disorder Inventory, version 2 (Gamer, 1991), la restriction et la relation émotionnelle à l'alimentation à partir du DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire (Van Strien T, 1986 ; Lluch et al. 1995)) et enfin le degré de restriction cognitive et comportementale, et l'alimentation incontrôlée et émotionnelle à l'aide du TFEQ (Three-Factor Eating Questionnaire (Lluch, 1995)). D'autres informations étaient collectées : l'âge de début des CA, l'âge de prise de conscience du trouble, les antécédents de prise en charge, l'appétence pour des boissons sucrées, aliments salés, sucrés ou gras (réponse oui/non aux questions : « manger vous plus ou moins d'aliments sucrés, salés ou gras / buvez-vous plus ou moins de boissons sucrées ? »).

Analyse statistique

Les données sont décrites en termes d'effectifs et de pourcentages pour les paramètres catégoriels et sous forme de moyenne et d'écart-type pour les données quantitatives continues. Compte tenu des effectifs réduits, des tests non paramétriques ont été utilisés. La comparaison des variables entre M0 et M6 a été réalisée par un test de Wilcoxon pour les données continues et une analyse de variance (ANOVA) pour les données nominales. La comparaison des groupes avec et sans perte de poids a été réalisée à l'aide d'un test de Chi2 remplacé par la probabilité exacte de Fisher en cas d'effectif inférieur à 5. La comparaison de moyennes a été effectuée par un test de Mann-Whitney. Le seuil alpha de 5 % a été retenu pour conclure à la significativité des tests statistiques. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS version 20.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion

Au total, 27 patients ont été inclus, dont 22 femmes (Tableau 1). Les patients étaient âgés de 41 ans en moyenne, plus d'un sur deux étaient en activité professionnelle et un sur cinq en arrêt maladie ou invalidité. La quasi-totalité des patients souffraient depuis plus de 10 ans de CA, plus souvent d'HPP, grignotage et BED, deux patients sur trois associant plusieurs types de CA. Environ la moitié avait déjà été hospitalisée et traitée de façon pharmacologique, et trois de façon chirurgicale. Le début des troubles alimentaires était en moyenne à l'âge de 13 ans et la prise de conscience d'un rapport pathologique à l'alimentation à 29 ans. Quasiment tous les patients souffraient de co-addictions associées, avec et sans produit. L'IMC moyen de l'ensemble de la population était de 38,3 kg/m², avec un minimum de 17,2 kg/m² et un maximum de 59,9 kg/m². Quatre patientes présentaient un IMC normal, voire bas (IMC moyen à

19,6 kg/m²). Ces patientes souffraient de boulimie avec comportements purgatoires principalement par vomissement. Elles ont fait l'objet d'une analyse séparée de celle des patients en surcharge pondérale, l'objectif thérapeutique concernant le poids n'étant pas le même.

Evolutions cliniques des patients sous baclofène : effets thérapeutiques et indésirables

A 6 mois, la posologie moyenne du baclofène était de 150 mg/jour avec un minimum à 70 mg et un maximum à 270 mg (Figure 2). Sur 27 patients inclus, 4 sont sortis de l'étude en évoquant deux raisons principales : les contraintes liées aux prises multiples quotidiennes de baclofène, les effets indésirables notamment l'asthénie et les troubles cognitifs (difficultés d'attention et de concentration) qui auraient entravé leur activité professionnelle.

Parmi les 23 patients restants, 3 groupes ont été identifiés et caractérisés :

- un groupe de 15 patients en surcharge pondérale, dont le poids a baissé en moyenne de 6,8 kg,
- un groupe de 4 patients en surcharge pondérale, dont le poids a augmenté en moyenne de 3,3 kg,
- un groupe de 4 patients avec un IMC normal/bas, dont le poids a augmenté en moyenne de 2,3 kg.

A noter l'évolution d'autres conduites addictives sous baclofène (résultats non présentés) : quelles que soient les fluctuations de poids, plusieurs patients ont présenté une diminution des achats compulsifs, dont une patiente qui a signalé un arrêt complet des achats, représentant un bénéfice mensuel évalué à 800 euros par mois. L'arrêt des achats a été signalé par la patiente avant le début des modifications des CA et du poids. Plusieurs patients ont présenté une diminution des heures de jeu (vidéo, papier, en ligne) et des heures passées sur internet ou à regarder la télévision. Une patiente a diminué sa consommation d'alcool (arrêt des épisodes de binge drinking et diminution des consommations quotidiennes passant de 6 verres à une moyenne de 2 verres par jour). Les consommations de tabac n'ont pas évolué de façon significative.

Deux patientes ont été hospitalisées durant l'étude : une patiente du groupe normopondéral, dans un contexte d'épuisement professionnel ; une patiente du groupe sans perte de poids, dans le cadre d'hospitalisations programmées régulières dans une clinique spécialisée pour les troubles des conduites alimentaires.

Aucun problème d'observance n'a été identifié à 6 mois pour 9 patients sur 10. Concernant les effets indésirables du baclofène, la plainte la plus fréquente était l'asthénie. D'autres effets ont été recensés dont les acouphènes, les troubles visuels, les troubles du sommeil (réveils multiples et dépistage et/ou aggravation d'apnées du sommeil), et la sécheresse buccale. En dehors des apnées du sommeil qui nécessitaient une prise en charge spécialisée, tous les effets ont disparu avec la stabilisation prolongée

de la posologie du baclofène (palier posologique maintenu jusqu'à disparition du ou des effets secondaires). Sur le plan biologique, un cas de diabète insipide a entraîné la sortie de l'étude d'un patient.

Evolutions des patients en surcharge pondérale répondeurs au baclofène à 6 mois de traitement

La perte de poids a été en moyenne de 6,8 kg, avec une amélioration significative de l'IMC (Tableau 3). Ces patients présentaient principalement des CA de type HPP, grignotage et BED. Le grignotage a quasiment disparu, le nombre de crises par semaine de BED a été divisé par 3 et celles de l'HPP quasiment par 2. L'intensité du craving (score total quotidien) a chuté d'un facteur 5. Les scores des comportements boulimiques (échelle d'Edinburgh) ont été diminués par 2, le nombre de symptômes de boulimie et de frénésie alimentaire passant en dessous du score seuil, et le score de sévérité indiquait que le trouble était devenu cliniquement non significatif. A l'EDI2, les scores d'insatisfaction par rapport au corps, d'inefficacité, de conscience intéroceptive et de contrôle des pulsions ont été significativement améliorés et le score de boulimie a diminué d'un facteur 5. Des tendances ont montré une diminution de la recherche de minceur et d'insécurité sociale. D'après le DEBQ, l'émotivité et l'externalité ont diminué significativement. Les scores au TFEQ d'alimentation incontrôlée ont diminué par 3, et d'alimentation émotionnelle par 1,5.

L'intensité de l'anxiété et de la dépression a été significativement améliorée, en sachant qu'un traitement antidépresseur a été introduit chez seulement 2 patients sur 15. Les scores de qualité de vie ont aussi montré une amélioration significative. La dimension d'impulsivité attentionnelle a diminué, et l'alexithymie a été améliorée, en particulier la difficulté à identifier ses sentiments.

Evolutions des patients en surcharge pondérale non répondeurs au baclofène à 6 mois de traitement

Aucun résultat significatif n'a été mis en évidence, mais des tendances sont apparues malgré un effectif de patients très réduit (N=4) (Annexe 1). Malgré une prise de poids de 3,3 kg, les patients avaient une réduction d'un tiers de l'intensité quotidienne du craving et une diminution en fréquence de tous les types de CA, en particulier de l'HPN. Des tendances ont été mises en évidence concernant la diminution des scores de boulimie, d'inefficacité et de conscience intéroceptive. La sensibilité aux caractéristiques sensorielles des aliments (externalité) a légèrement diminué au DEBQ. Une diminution des scores au TFEQ de restriction cognitive et d'alimentation émotionnelle a été observée. L'impulsivité a diminué notamment sur la dimension motrice. Seul le score de perfectionnisme a augmenté.

Comparaison des patients en surcharge pondérale répondeurs *versus* non répondeurs au baclofène

Les patients ayant perdu du poids présentaient à l'inclusion un IMC plus faible (40,6 vs 49,1), et paradoxalement un craving plus élevé (20,2 vs 15,3) que celui des patients n'ayant pas perdu du poids. Les patients non-répondeurs étaient plus nombreux à souffrir d'HPN avec un nombre de crises par semaine plus élevé, et avaient eu plus souvent recours à la chirurgie bariatrique (Tableau 2, Figure 2). Par contre, il n'y avait pas de différence significative concernant les antécédents psychiatriques ou les dimensions de la personnalité, seule une tendance est apparue avec « une recherche de nouveauté » plus faible chez les patients non répondeurs.

A 6 mois de traitement, la diminution du craving était plus importante chez les répondeurs (4,7 vs 10,5 ; diminution de 80% vs 30%) malgré une posologie plus faible (133 vs 187 mg). Les non répondeurs étaient moins nombreux à avoir évoqué des changements concernant leurs habitudes alimentaires, et une baisse d'appétence pour les aliments salés et sucrés. Par contre, les variations pondérales (effet yo-yo) et l'inobservance thérapeutique étaient plus fréquentes chez les non-répondeurs. Ils mentionnaient aussi des frénésies alimentaires plus sévères à l'échelle d'Edinburgh, et une insatisfaction plus marquée par rapport à leur corps, avec des scores de boulimie plus élevés à l'EDI. Les scores de dépression étaient plus sévères avec une qualité de vie plus altérée par les CA, et l'alexithymie était plus élevée notamment concernant l'identification des sentiments.

Evolutions des patients avec un poids normal-bas à 6 mois de traitement

Aucun résultat significatif n'a été mis en évidence, mais des tendances sont apparues malgré un effectif de patients très réduit (N=4) (Annexe 2). Deux de ces patientes présentaient un IMC à la limite de la maigreur et les 4 présentaient quasi exclusivement des crises de boulimie avec conduites purgatoires envahissantes. Or durant les 6 mois d'étude, une prise de poids de 2 kg en moyenne s'est avérée possible et supportable (pas de recrudescence des CA, ni de l'anxiété) chez ces patientes, notamment grâce à une diminution par 4 du nombre de crises de boulimie et donc de purges quotidiennes. Parallèlement l'intensité quotidienne du craving a chuté de plus de 50%, et les scores de recherche de la minceur à l'EDI ont baissé de près de la moitié. Des tendances ont été observées concernant la diminution des scores de boulimie et d'insécurité sociale à l'EDI, signifiant une amélioration de la qualité des relations sociales. De même l'externalité au DEBQ et l'alexithymie, notamment la difficulté à décrire ses sentiments, ont été améliorées.

Malgré l'absence de significativité, certains résultats sont intéressants à considérer, notamment la diminution des scores d'insatisfaction par rapport au corps à l'EDI, de restriction cognitive, d'alimentation incontrôlée et d'alimentation émotionnelle au TFEQ, et des scores de symptômes et de sévérité de la

boulimie au questionnaire d'Edinburgh. Il s'y associait une diminution de l'anxiété, de la dépression et une amélioration de la qualité de vie.

DISCUSSION

Dans le monde entier, l'obésité a une évolution épidémique avec de nombreuses conséquences sur la santé et un recul de l'espérance et de la qualité de vie. De plus en plus d'arguments suggèrent des mécanismes communs avec les addictions, à la fois sur le plan psychopathologique et des neurotransmissions impliquées, dont le système GABAergique B qui constituerait une piste thérapeutique. Notre étude a montré chez des patients souffrant de CA réfractaires qu'une prescription personnalisée de baclofène pendant 6 mois s'accompagnait d'une réduction de toutes les CA en fréquence et intensité parallèlement à la diminution du craving, quels que soient le poids à l'inclusion et son évolution sur 6 mois. Sur 23 patients inclus, tous ont présenté une amélioration des scores d'insatisfaction par rapport au corps, d'alimentation incontrôlée et émotionnelle, d'anxiété, de dépression, de qualité de vie, et d'alexithymie. Quinze patients en excès pondéral ont perdu du poids, avec une diminution de l'appétence pour les aliments salés et sucrés. Les patients en surcharge n'ayant pas perdu de poids avaient un profil particulier : IMC plus élevé, hyperphagie nocturne prédominante, fluctuations pondérales et inobservance thérapeutique plus fréquentes, alexithymie et dépression plus élevées, qualité de vie plus altérée, et recours supérieur à la chirurgie bariatrique. En miroir du premier groupe de patients, les patients avec un poids normal-bas (boulimie avec purges) ont repris du poids. Ces résultats suggèrent que le baclofène pourrait agir sur des dimensions comportementales communes aux différents troubles du comportement alimentaire et aux addictions avec produits.

Caractéristiques de notre population et ses évolutions sous baclofène

Sur le plan épidémiologique, les caractéristiques de notre échantillon sont comparables à d'autres populations considérées en échec thérapeutique à long terme vis à vis d'une prise en charge standard de l'obésité, que ce soit sur le plan de l'âge, du sexe, de l'existence d'une addiction à un autre produit et du score d'anxiété à l'HAD (Buscemi et al., 2013). Par contre, l'IMC moyen de nos patients était plus sévère, probablement en lien avec le statut compassionnel de notre étude qui a inclus des patients particulièrement sévères et en échec thérapeutique depuis plus de 10 ans pour la grande majorité.

Concernant l'ensemble des patients et quelle que soit leur variation pondérale durant les 6 mois, tous les types de CA ont été améliorés en intensité et fréquence, ce qui serait en faveur d'un processus commun à l'ensemble des CA (Figure 2). Par ailleurs le fait que l'évolution clinique sous traitement addictolytique

soit marquée par une diminution du craving et de l'obsession de la minceur, de la reprise du contrôle sur l'alimentation et la diminution de l'influence des facteurs émotionnels et de l'appétence vis à vis des aliments sont en faveur de processus communs avec les addictions (Volkow et al., 2013). Il en est de même concernant l'amélioration de l'alexithymie, l'impulsivité, l'anxiété et la dépression considérés comme des facteurs de vulnérabilité des conduites addictives (Corcos et al., 2003). D'autres études ont montré des effets du baclofène sur la diminution des phénomènes de BED et de craving (Guardia et al., 2011), ainsi que sur la perte de poids (Arima et Oiso, 2010 ; de Beaurepaire et al., 2015).

Caractéristiques des patients en surcharge pondérale n'ayant pas perdu de poids

S'il est important d'avoir montré une efficacité du baclofène dans les CA et le poids, il est tout aussi important de comprendre pourquoi certains patients n'ont pas répondu à ce traitement sur le plan pondéral. Malgré cette absence d'effet, le craving et la sévérité des CA ont été significativement améliorés, avec une tendance à l'amélioration des scores d'alimentation émotionnelle, d'impulsivité et du sentiment d'inefficacité. La non significativité de certaines améliorations était vraisemblablement liée au faible effectif de ce groupe de patients. Malgré leur profil plus sévère (IMC plus élevé, antécédent de chirurgie bariatrique, alexithymie, dépression, qualité de vie, et difficultés d'observance), ces patients ont présenté une amélioration des CA ainsi que les mêmes caractéristiques psychopathologiques que les patients qui ont perdu du poids. Il est donc probable que 6 mois de traitement n'aient pas été suffisants pour entraîner des modifications des conduites alimentaires et un impact sur le poids. Les améliorations détectées incitent à poursuivre la prescription et l'adaptation du baclofène à plus long terme.

La prédominance des HPN constituent un facteur pouvant expliquer une moindre efficacité du baclofène car la durée d'action du médicament ne permet pas de couvrir la nuit entière avec une prise unique le soir. Programmer des réveils nocturnes pour assurer une prise répétée du médicament n'était pas envisageable, afin d'éviter une fragmentation du sommeil induite et une altération du sommeil liée au médicament. En revanche, une prise supplémentaire de baclofène lors d'un réveil spontané est réalisable. La prédominance des HPN signifie que les troubles du sommeil sont majeurs chez ces patients. Or une réduction de la durée du sommeil entraîne une baisse de la leptine (Birketvedt et al., 1999) et une élévation du cortisol (Birketvedt et al., 2002), à l'origine d'une insulino-résistance (Cappuccio et al., 2010) d'une augmentation de l'appétit, des prises alimentaires et de l'obésité. Les troubles du sommeil aggravent la vulnérabilité psychologique et les conduites addictives. Ils pourraient ainsi contribuer aux difficultés de perte de poids de ces patients. La régularisation des rythmes, et en particulier du sommeil, est une priorité thérapeutique, comme pour toutes les conduites addictives (Brower et Perron, 2010 ; Dematteis et Pennel, 2016).

Malgré la prise de poids, les scores de restriction cognitive ont diminué. Cette relation inverse entre poids et restriction a été retrouvée aussi dans les 2 autres groupes : chez les patients avec un IMC bas (diminution de la restriction, augmentation du poids), et chez les patients en surcharge pondérale avec perte de poids (augmentation de la restriction). Cette relation inversée a déjà été mentionnée dans la littérature (Dalle Grave et al., 2009).

Par comparaison aux patients ayant perdu du poids, ces patients ont moins souvent exprimé de diminution de l'appétence pour les aliments salés et sucrés. Chez l'animal, le baclofène entraînerait une réduction de l'appétence pour les aliments gras (Corwin et al., 2009 ; Bemer et al., 2009). Pour les aliments sucrés, les études sont plus partagées (Anstrom et al., 2003 ; Corwin et Wojnicki, 2009).

Enfin, d'après le questionnaire de personnalité, la dimension de recherche de nouveauté avait tendance à être plus faible par rapport aux patients qui ont perdu du poids (résultats non présentés). Or la dimension "recherche de nouveauté" est liée au système de la récompense et constituerait un facteur de vulnérabilité des conduites addictives. Une plus faible "recherche de nouveauté" et de craving à l'inclusion, ainsi qu'une moindre diminution d'appétence pour le sucré-salé à 6 mois de traitement, posent la question du phénotype addictif chez ces patients obèses comparativement aux autres, et donc de l'existence de différents types d'obésité dont les mécanismes apparaissent hétérogènes.

Caractéristiques des patients avec un IMC bas

Parmi le groupe de patients avec un IMC normal à faible (boulimie avec purges), l'amélioration des CA, du craving et des caractéristiques psychopathologiques telles que l'insatisfaction par rapport au corps, la recherche de minceur, l'alimentation incontrôlée et émotionnelle était identique aux patients en surcharge pondérale avec et sans perte de poids (Figure 2). Cependant trois éléments les différenciaient des patients en surcharge pondérale et ayant perdu du poids : une diminution plus marquée de la recherche de la minceur (scores initiaux plus élevés), une diminution du contrôle des pulsions et de la restriction cognitive. Les variations de ces dimensions peuvent expliquer que la reprise de poids dans cette population ait été vécue de façon acceptable, les préoccupations autour de la minceur et d'un régime hypocalorique apparaissant nettement moins envahissantes après 6 mois de traitement (Figure 3).

Comparaison de l'évolution des dimensions de contrôle des pulsions et de restriction cognitive chez les patients en surcharge ayant perdu du poids et des patients avec un IMC bas

Chez les patients ayant perdu du poids, l'association entre l'augmentation de la restriction cognitive et la diminution de l'alimentation incontrôlée, émotionnelle, et de l'insatisfaction par rapport au corps sont concordantes avec une étude sur les facteurs psychopathologiques associés à la perte de poids chez des patients obèses pris en charge de façon globale (traitement pharmacologique, thérapie cognitivo-

comportementale et diététique). A noter que cette étude s'adressait à une population dont l'IMC et les caractéristiques psychopathologiques étaient nettement moins sévères au début de la prise en charge (Dalle Grave et al., 2009). D'autres études ont aussi retrouvé une augmentation de la dimension de restriction lors des pertes de poids (Foster et al., 1998 ; Vogels et Westerterp-Plantenga, 2007).

Cependant, l'augmentation de la restriction cognitive apparaît paradoxale car l'accompagnement psychothérapeutique des patients de notre étude était principalement ciblé sur l'atténuation de cette composante. En effet le fait de penser à se restreindre sur le plan alimentaire est considéré comme étant le principal déterminant psychopathologique de l'hyperphagie (Polivy et al., 1985 ; Lowe et Levine, 2005). D'après les résultats et le discours des patients exprimé durant le protocole, nous pouvons faire l'hypothèse que la restriction cognitive, c'est-à-dire l'impression de retrouver une capacité à se restreindre, ne serait pas la cause directe de la perte de poids mais plutôt une conséquence de la reprise du contrôle sur l'alimentation lorsqu'elle est moins utilisée pour gérer des émotions. Cette reprise de contrôle serait liée à l'atténuation de l'anxiété sous l'influence de l'agoniste GABAergique, et de la dépression conséquente aux différentes améliorations dont la qualité de vie (Buscemi et al., 2013). La dimension d'alimentation incontrôlée constituerait un facteur prédictif de reprise de poids lorsqu'elle s'aggrave (McGuire et al., 1999 ; Cuntz et al., 2001), et un facteur prédictif de perte de poids lorsqu'elle s'améliore (Hainer et al., 2005).

Sous baclofène, les patients témoignaient d'un apaisement voire même d'un soulagement, que ce soit par rapport à l'alimentation dont l'aspect obsessionnel était moins envahissant, mais aussi dans les relations sociales, qu'ils disaient moins subir de façon impuissante. Etant moins soumis à des tensions émotionnelles, qu'ils avaient l'habitude de gérer en partie avec l'alimentation, ils exprimaient l'impression de retrouver une capacité de contrôle sur leurs comportements et sur leur environnement.

Le baclofène, par son action anxiolytique GABAergique, diminuerait l'anxiété qui s'exprime à travers les obsessions de minceur et du regard des autres. Cette apaisement se traduirait par une diminution des impulsions d'hyperphagie chez les patients en surcharge pondérale, et des compulsions de vomissements chez les patients restrictifs, aboutissant à la possibilité d'une perte de poids pour les uns, et d'une reprise de poids acceptable pour les autres (Figure 3).

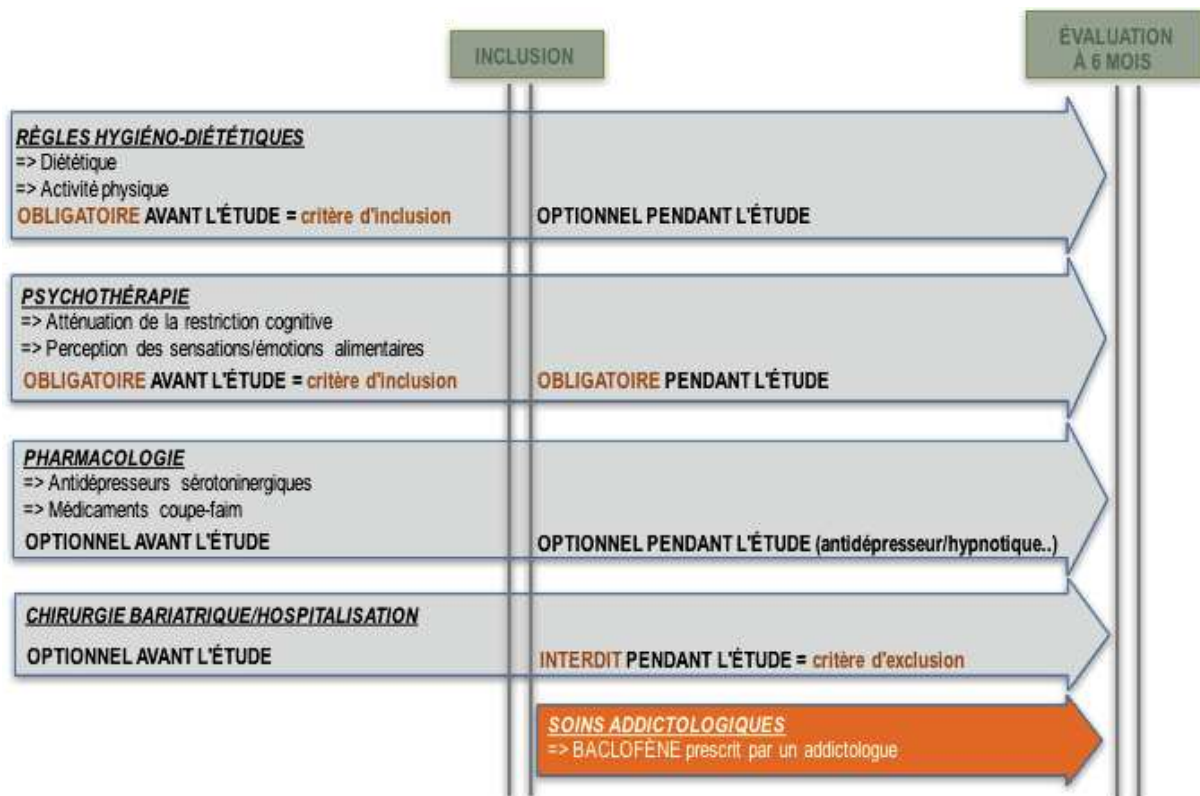
Limites

Une des limites principales de cette étude est le faible effectif de la population. A noter cependant que 15% seulement des patients ont abandonné ce qui est relativement faible par rapport à d'autres études mentionnant des taux de 39% dans le cadre d'une prise en charge essentiellement nutritionnelle de l'obésité (Buscemi et al., 2013), ou de 33% lors de prises en charge associant thérapie cognitivo-comportementale, diététique et traitements pharmacologiques (Dalle Grave et al., 2009). D'autre part, sur

le plan méthodologique, la prescription de baclofène s'intégrait à une prise en charge personnalisée addictologique, basée sur des principes d'éducation thérapeutique et d'entretien motivationnel, associée à un suivi de psychothérapie intégrative. Cette étude montre que les stratégies appliquées dans les addictions sont efficaces dans les CA réfractaires. Cependant il sera nécessaire de pouvoir distinguer les effets du baclofène indépendamment d'une prise en charge addictologique globale. Enfin ces résultats devront être confirmés sur des essais cliniques (contrôlés, randomisés, larges effectifs) afin de pouvoir conclure à l'efficacité du baclofène dans les compulsions alimentaires. Cependant une étude contrôlée du baclofène (à faible dose) versus placebo a déjà mis en évidence une efficacité significative sur le BED (Corwin et al., 2012).

En conclusion, d'après notre étude, les compulsions alimentaires, quelles qu'elles soient, seraient sensibles à un traitement addictolytique par baclofène, qu'il y ait ou pas une perte de poids. Par son action sur la composante anxieuse obsessionnelle, le craving, et le contrôle comportemental, le baclofène pourrait entraîner à la fois une amélioration de l'hyperphagie mais aussi des comportements de restriction. Cette étude renforce l'hypothèse de l'existence de processus addictifs sous-jacents aux troubles des conduites alimentaires, dont les caractéristiques pourraient se décliner comme l'ensemble des addictions, le long d'un continuum (Edwards et Koob, 2012) entre perte de contrôle ou impulsivité, et hyper contrôle ou compulsion.

FIGURE 1. Schéma de l'étude



Légende : Pour pouvoir être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir suivi auparavant une prise en charge nutritionnelle et psychothérapique pendant au moins 5 ans. Durant l'étude le suivi addictologique devait être obligatoirement accompagné du maintien de la psychothérapie.

FIGURE 2. Synthèse des résultats obtenus après 6 mois de traitement par baclofène

PATIENTS EN SURCHARGE PONDÉRALE		IMC normal-bas (BV)	SORTIE D'ÉTUDE
<p>N = 23/27 (85%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↘ fréquence et intensité de tous les types de CA - ↘ craving - ↘ insatisfaction par rapport à son corps, recherche de minceur, alimentation incontrôlée et émotionnelle - AMÉLIORATION: anxiété, dépression, alexithymie, impulsivité (sauf BV), qualité de vie 			<p>N = 4/27 (15%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contrainte des prises - Effets indésirables <ul style="list-style-type: none"> - entrave/profession - 1 diabète insipide
<p>N = 15/23 (65%) PERTE DE POIDS (- 6,8kg)</p>	<p>N = 4/23 (17%) PAS de PERTE DE POIDS (+ 3,3kg)</p>	<p>N = 4/23 (17%) Reprise d'un poids de forme (+ 2,3kg)</p>	
<p>↘ Craving 80% de diminution</p>	<p>↘ Craving 30% de diminution</p>	<p>↘ Craving 50% de diminution</p>	
<p>Variations d'appétence ↘ Sucré-salé ↗ Fruit-légume ↗ Eau ↘ Soda</p>	<p>IMC plus élevé à l'inclusion ATCD de chirurgie bariatrique HPN prédominante ++ effet Yo-yo du poids ++ inobservance thérapeutique ++ alexithymie, dépression -- qualité de vie</p>	<p>EFFETS SECONDAIRES à M6 70% asthénie > 39% somnolence > 35% sécheresse des muqueuses > 30% insomnie 15% tb visuels, dépression, vertiges, paresthésies TOUS DISPARAISSENT APRÈS UN PALIER DE POSOLOGIE</p>	

Légende : Ce tableau reprend les principaux résultats et les analyses réalisées en sous-groupes, avec de haut en bas les résultats communs à tous les patients, puis les résultats spécifiques des sous-groupes évalués. De gauche à droite, sont décrits les principaux résultats des patients en surcharge pondérale à l'inclusion et ayant perdu du poids, puis de ceux qui n'ont pas perdu de poids et enfin les patients avec un poids à l'inclusion normal ou à la limite de la maigreur. En rouge, les résultats des non-répondeurs (pas de perte de poids, mais diminution du craving), et les facteurs pouvant expliquer l'absence de réponse au baclofène et qui étaient significativement différents des patients qui ont perdu du poids. En bleu les effets secondaires, et en gris les patients sortis de l'étude et les motifs de ces sorties.

Abréviations : IMC = indice de masse corporelle ; N = effectif ; CA = compulsions alimentaires ; BV = boulimie avec vomissements ; ATCD = antécédents ; HPN = hyperphagie nocturne ; tb = troubles

FIGURE 3. Comparaison de l'évolution des dimensions de contrôle des pulsions et de restriction cognitive chez les patients en surcharge ayant perdu du poids et des patients avec un IMC bas

	PATIENTS OBÈSES ↘ POIDS	PATIENTS IMC BAS ↗ POIDS (poids de forme)
TFEQ alimentation incontrôlée	↘	↘
TFEQ alimentation émotionnelle	↘	↘
EDI contrôle des pulsions	↘ (amélioration = impression de reprise du contrôle sur les pulsions)	↗ (aggravation = impression de diminution du contrôle sur les pulsions)
TFEQ restriction cognitive	↗ (impression de pouvoir se restreindre)	↘ (impression de moins avoir besoin de se restreindre)

OBSESSION = minceur - CRAVING = nourriture

Légende : Ce tableau décrit l'évolution des dimensions de contrôle et de restriction cognitive, des patients en surcharge pondérale à gauche et des patients avec un poids faible ou à la limite de la maigreur à droite. En haut le tableau montre l'évolution sous baclofène du poids, des dimensions de contrôle et de restriction qui est inversée entre les patients obèses/hyperphages, et les patients limite maigre/en restriction. Le schéma du bas montre l'évolution sous baclofène des obsessions, du craving, et des conséquences comportementales inversées entre les patients obèses et limite maigres.

Abréviations : TEFQ = Three-Factor Eating Questionnaire ; EDI = Eating Disorder Inventory

TABLEAU 1. Caractéristiques de la population d'étude et des principales évolutions cliniques sous baclofène de l'ensemble de la population

Description de la population totale (N=27)				
Données sociodémographiques				
âge (m, e-t, min, max)	41,63	13,2	21	67
sexe (femme) (N, %)	22	82%		
vit seul (N, %)	11	41%		
enfants (N, %)	15	56%		
activité professionnelle (N, %)				
emploi	15	56%		
étudiant	2	7%		
retraité	3	11%		
recherche d'emploi	2	7%		
arrêt maladie/invalidité	5	19%		
Caractéristiques des compulsions alimentaires (CA)				
types de CA (N, %)				
boulimie	7	26%		
HPP	16	59%		
HPN	6	22%		
grignotage	12	44%		
BED	12	44%		
coexistence de plusieurs CA (N, %)	18	67%		
patient normopondérale (N, %)	4	15%		
âge de début des troubles (m, e-t, min, max)	13,52	9,1	1	40
âge de prise de conscience des troubles (m, e-t, min, max)	29	13,3	7	57
durée des troubles (N, %)				
entre 5 et 10 ans	1	4%		
>10 ans	26	96%		
antécédents de prise en charge des CA (N, %)				
hospitalisation	13	48%		
psychothérapie	27	100%		
pharmacologie	15	56%		
chirurgie	3	11%		
addiction à un produit (N, %)	10	37%		
addiction sans produit autre que les CA (N, %)	22	82%		
poids M0 (m, e-t, min, max)	106,4	33,5	47	178
IMC M0 (m, e-t, min, max)	38,3	11,9	17,2	59,9
craving par jour M0 (m, e-t, min, max)	20,3	8,8	5	43
Evolution sur les 6 mois				
perte de poids (N, %)	15	56%		
posologie de baclofène M6 (mg, N=23) (m, e-t, min, max)	150,2	49,8	70	270
sortie avant 6 mois (N, %)	4	15%		
observance correcte M6 (N, %)	24	89%		
hospitalisation durant l'étude (N, %)	2	7%		

Légende : L'ensemble des 27 patients ont été décrits sur le plan socio-démographique et les différents troubles alimentaires ont été caractérisés en fonction de leur évolution, des antécédents de traitements, des co-addictions et de leur sévérité à l'inclusion sur les critères d'IMC, de poids et de craving. Le nombre de patients ayant perdu du poids, la posologie moyenne de baclofène atteinte ainsi que les sorties d'étude, difficultés d'observance et hospitalisations signalées durant les 6 mois ont été décrits.

Abréviations : m = moyenne ; e-t = écart-type ; N = effectif ; min = minimum ; max = maximum ; CA = compulsions alimentaires ; HPP = hyperphagie prandiale ; HPN = hyperphagie nocturne ; BED = binge eating disorder ; M0 = évaluation à l'inclusion (avant la prise de baclofène) ; M6 = évaluation à 6 mois de traitement par baclofène ; IMC = indice de masse corporelle

TABLEAU 2. Comparaison des patients en surcharge pondérale avec perte de poids *versus* sans perte de poids

Comparaison du groupe AVEC versus SANS perte de poids						
		PERTE de poids (N=15)		ABSENCE de PERTE (N=4)		p
Caractéristiques à l'inclusion						
poids kg (m, e-t)	M0	113,7	29,5	132,3	28,2	0,307
IMC (m, e-t)	M0	40,6	9,8	49,1	10,2	0,152
craving par jour (m, e-t)	M0	20,2	10,129	15,3	7,6	0,53
Caractéristiques des compulsions alimentaires (CA) à M0						
types de CA (N, %)						
HPN	M0	1	6,7%	3	75%	0,016
HPN nombre de crises par semaine (m, e-t)	M0	0,5	1,8	11,3	11,3	0,037
ATCD de prise en charge des CA (N, %)						
chirurgie		1	6,7%	2	50%	0,097
Caractéristiques des compulsions alimentaires (CA) à M6						
posologie de baclofène (mg/J) (m, e-t)	M6	133,3	35,0	187,5	78,9	0,1
différentiel de perte de poids (kg) (m, e-t)	M6	6,8	3,2	-3,3	2,4	0,001
phénomène de yoyo (N, %)	M6	3	20%	3	75%	0,071
craving par jour (m, e-t)	M6	4,7	4,6	10,5	6,7	0,049
modification des habitudes alimentaires	M6	14	93,3%	1	25%	0,016
moins d'aliments salés-sucrés	M6	13	86,7%	1	25%	0,037
observance	M6	14	93,3%	2	50%	0,097
Caractéristiques psychopathologiques (m, e-t)						
dépression	M6	5,5	3,9	10,8	2,2	0,02
qualité de vie	M6	14,5	11,0	26,3	3,3	0,02
difficulté à identifier les sentiments	M6	15,5	5,1	24,0	3,0	0,004
Edinburgh sévérité	M6	2,7	3,9	5,5	2,4	0,037
EDI-Insatisfaction par rapport à son corps	M0	20,7	5,6	26,5	0,6	0,037
	M6	17,1	7,9	26,0	1,4	0,014
EDI boulimie	M6	1,7	2,7	6,3	3,0	0,02

Légende : Ce tableau compare les patients en surcharge pondérale à 6 mois de traitement par baclofène en fonction de la présence ou de l'absence d'une perte de poids. Les patients qui n'ont pas perdu de poids présentaient un profil plus sévère à l'inclusion, avec une évolution à 6 mois marquée par une baisse de craving moins importante malgré des posologies de baclofène plus élevées. Par ailleurs, à 6 mois ils présentaient une psychopathologie plus sévère et une qualité de vie plus altérée avec des difficultés d'observance plus importantes et des variations pondérales plus fréquentes.

Abréviations : m = moyenne ; e-t = écart-type ; N = effectif ; CA = compulsions alimentaires ; HPN = hyperphagie nocturne ; BED = binge eating disorder ; M0 = évaluation à l'inclusion (avant la prise de baclofène) ; M6 = évaluation à 6 mois de traitement par baclofène ; IMC = indice de masse corporelle ; EDI = Eating Disorder Inventory ; mg/J = milligrammes par jour

TABLEAU 3. Evolution à 6 mois des CA et des caractéristiques psychopathologiques des patients en surcharge pondérale ayant perdu du poids

Comparaison AVANT-APRES du groupe AVEC perte de poids (N=15)						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
poids	113,7	29,5	106,9	30,1	-3,422	0,001
IMC	40,6	9,8	38,1	10	-3,408	0,001
intensité du craving par jour	20,2	10,1	4,7	4,6	-3,412	0,001
Evolution des compulsions alimentaires (CA)						
type de CA						
HPP (nombre de crises par semaine)	10,3	9,1	5,7	6,9	-1,643	0,100
Grignotage (nombre d'heures par semaine)	31,7	36,4	0,3	1	-2,547	0,011
BED (nombre de crises par semaine)	5,6	6,6	1,7	2,9	-2,01	0,044
Edinburgh						
Edinburgh symptômes	22,7	2,8	12,8	8,1	-3,045	0,002
Edinburgh sévérité	5,8	4,8	2,7	3,9	-3,072	0,002
EDI						
EDI recherche de la minceur	9,1	6	6,8	5,5	-1,927	0,054
EDI boulimie	8,7	4,5	1,7	2,7	-3,307	0,001
EDI insatisfaction par rapport à son corps	20,7	5,6	17,1	7,9	-2,046	0,041
EDI inefficacité	11,7	7,3	7	5,7	-2,833	0,005
EDI conscience interoceptive	7,8	5,8	4,2	4,7	-2,559	0,010
EDI contrôle des pulsions	3,1	3,4	2,2	2,5	-2,069	0,039
EDI insécurité sociale	6,3	3	5,1	2,9	-1,657	0,098
DEBQ						
DEBQ émotivité	4,1	0,6	3,0	1	-3,236	0,001
DEBQ externalité	3,6	0,7	2,9	0,6	-2,768	0,006
TFEQ						
TFEQ alimentation incontrôlée	62,5	20,8	36,2	22,9	-3,048	0,002
TFEQ alimentation émotionnelle	79,3	12,5	51,6	29,8	-2,833	0,005
Evolution des caractéristiques psychopathologiques						
intensité de l'anxiété et de la dépression (HAD)						
anxiété HAD	10,8	4,1	7,7	4,2	-2,804	0,005
dépression HAD	9,4	5,1	5,5	3,9	-3,305	0,001
qualité de vie	25,3	10,4	14,5	11	-3,3	0,001
impulsivité (BIS-11)						
impulsivité attentionnelle	19,8	4,9	17,4	3,3	-2,21	0,027
score total	70,9	11,7	67,1	10,4	-1,729	0,084
alexithymie (TAS-20)						
difficulté à identifier les sentiments	19,3	4	15,5	5,1	-2,489	0,013
difficulté à décrire les sentiments	15,1	3,5	12,9	3,8	-1,803	0,071
score total	54	8,8	47,4	9	-3,193	0,001

Légende : Ce tableau décrit l'évolution des CA et du poids ainsi que des caractéristiques psychopathologiques durant les 6 mois de prescription de baclofène. Les patients en surcharge pondérale ayant perdu du poids ont présenté une amélioration du craving, des différents types de CA ainsi que des caractéristiques psychopathologiques.

Abréviations : IMC = indice de masse corporelle ; CA = compulsions alimentaires ; HPP = hyperphagie prandiale ; BED = binge eating disorder ; EDI = Eating Disorder Inventory ; DEBQ = Dutch Eating Behaviour Questionnaire ; TFEQ = Three-Factor Eating Questionnaire ; HAD = Hospital Anxiety and Depression scale ; BIS-11 = Barratt Impulsiveness Scale-11 ; TAS-20 = Toronto Alexithymia Scale

ANNEXE 1. Evolution à 6 mois des conduites alimentaires et des caractéristiques psychopathologiques des patients en surcharge pondérale n'ayant pas perdu de poids

Comparaison AVANT-APRES du groupe SANS PERTE DE POIDS (N=4)						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
poids	132,3	28,2	135,5	30	-1,6	0,102
IMC	49,1	10,2	50,3	10,8	-1,826	0,068
intensité du craving par jour	15,3	7,6	10,5	6,7	-1,6	0,109
Evolution des compulsions alimentaires (CA)						
type de CA						
HPN (nombre de crises par semaine)	11,3	11,3	1,5	1,7	-1,633	0,102
Grignotage (nombre d'heures par semaine)	7,0	14	0	0	-1	0,317
BED (nombre de crises par semaine)	7,0	9,9	3,5	7	-1,414	0,157
EDI						
EDI boulimie	10,0	6,3	6,3	3	-1,841	0,066
EDI inefficacité	15,5	7,5	11,5	8,5	-1,826	0,068
EDI perfectionnisme	4,8	3,9	6,5	4,7	-1,841	0,066
EDI conscience interoceptive	11,0	6,9	8,5	4,7	-1,604	0,109
TFEQ						
TFEQ restriction cognitive	44,5	27,9	33,4	33,6	-1,604	0,109
TFEQ alimentation incontrôlée	60,2	20,4	50	12,3	-1,069	0,285
TFEQ alimentation émotionnelle	69,5	27,8	50	21,3	-1,633	0,102
Evolution des caractéristiques psychopathologiques						
intensité de l'anxiété et de la dépression (HAD)						
anxiété HAD	10,3	2,5	7,8	2,2	-1,473	0,141
dépression HAD	12,5	3,1	10,8	2,2	-0,73	0,465
impulsivité (BIS-11)						
impulsivité motrice	20,8	1,7	18,7	2,1	-1,633	0,102

Légende : Ce tableau montre l'amélioration des CA, du craving et de certaines dimensions psychopathologiques, malgré une prise de poids de 3,3 kg. Malgré l'absence de perte de poids, ces patients ont une réduction d'un tiers des scores quotidiens de craving et une diminution de tous les types de CA, en particulier de l'HPN.

Abréviations : m = moyenne ; e-t = écart-type ; M0 = évaluation à l'inclusion ; M6 = évaluation à 6 mois ; IMC = indice de masse corporelle ; CA = compulsions alimentaires ; HPN = hyperphagie nocturne ; BED = binge eating disorder ; EDI = Eating Disorder Inventory ; TFEQ = Three-Factor Eating Questionnaire ; HAD = Hospital Anxiety and Depression scale ; BIS-11 = Barratt Impulsiveness Scale-11.

ANNEXE 2. Evolution à 6 mois des conduites alimentaires et des caractéristiques psychopathologiques des patients avec un poids normal/bas à l'inclusion

Comparaison AVANT-APRES du groupe NORMOPONDÉRAL (N=4)						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
poids	56	9,9	58,3	9	-1,732	0,083
IMC	19,6	2,7	20,3	2,4	-1,461	0,144
intensité du craving par jour	20,5	4,4	8,5	2,6	-1,826	0,068
introduction d'un tt (AD) durant les 6 mois			4	100%		
Rq: ATCD de traitement par AD = 3 (75%)						
Evolution des compulsions alimentaires (CA)						
type de CA						
Boulimie (nombre de crises par semaine)	23,8	27,5	5	3,7	-1,095	0,273
Edinburgh						
Edinburgh symptômes	26,5	1,7	20,3	8,8	-1,461	0,144
Edinburgh sévérité	14,8	5,3	9	4	-1,461	0,144
EDI						
EDI recherche de la minceur	14,5	2,4	8,3	4,8	-1,841	0,066
EDI boulimie	15,3	4,3	9,3	9,6	-1,604	0,109
EDI insatisfaction par rapport à son corps	15,5	8,1	12	7,1	-0,921	0,357
EDI contrôle des pulsions	3,3	2,9	6,0	2,2	-1,289	0,197
EDI insécurité sociale	3,3	1,9	4,5	3	-1,633	0,102
DEBQ						
DEBQ restriction	3,9	1	3,3	0,9	-1,069	0,285
DEBQ émotivité	4,2	0,8	3,4	1,2	-0,73	0,465
DEBQ externalité	3,6	0,9	2,9	0,7	-1,826	0,068
TFEQ						
TFEQ restriction cognitive	58,3	29,2	45,8	12,3	-1,069	0,285
TFEQ alimentation incontrôlée	72,2	33,4	50,9	23,1	-1,461	0,144
TFEQ alimentation émotionnelle	86,1	16,7	66,7	27,2	-1,342	0,180
Evolution des caractéristiques psychopathologiques						
intensité de l'anxiété et de la dépression (HAD)						
anxiété HAD	11,5	6,5	9,5	4	-0,184	0,854
dépression HAD	12,5	4,7	8,5	5,3	-0,73	0,465
qualité de vie						
alexithymie (TAS-20)						
difficulté à décrire les sentiments	19,5	1,3	16,8	1,5	-1,841	0,066

Légende : Ce tableau décrit l'évolution des CA, du poids et des dimensions psychopathologiques chez les patients ayant un poids normal à bas (poids faible maintenu par des comportements de purges). Durant les 6 mois d'étude, une prise de poids de 2 kg en moyenne s'est avérée possible et supportable chez ces patientes, notamment suite à la diminution par 4 du nombre de crises de boulimie et purges quotidiennes. Différentes dimensions psychopathologiques se sont aussi améliorées.

Abréviations : IMC = indice de masse corporelle ; AD = antidépresseur ; ATCD = antécédents ; M0 = évaluation à l'inclusion ; M6 = évaluation à 6 mois ; CA = compulsions alimentaires ; HPP = hyperphagie prandiale ; BED = binge eating disorder ; EDI = Eating Disorder Inventory ; DEBQ = Dutch Eating Behaviour Questionnaire ; TFEQ = Three-Factor Eating Questionnaire ; HAD = Hospital Anxiety and Depression scale ; TAS-20 = Toronto Alexithymia Scale

RÉFÉRENCES

- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370:1915-1922.
- Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S, WFSBP Task Force On Eating Disorders. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:400-443.
- Anstrom KK, Cromwell HC, Markowski T, Woodward DJ. Effect of baclofen on alcohol and sucrose self-administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27:900-908.
- Arima H, Oiso Y. Positive effect of baclofen on body weight reduction in obese subjects : a pilot study. *Inter Med*. 2010;49:2043-2047.
- Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century : elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*. 2014;384:45-52.
- Berner LA, Bocarsly ME, Hoebel BG, Avena NM. Baclofen suppresses binge eating of pure fat but not a sugar-rich or sweet-fat diet. *Behav Pharmacol*. 2009;20:631-634.
- Birketvedt G, Florholmen J, Sundsfjord J, Osterud B, Dinges D, Bilker W, Stunkard A. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. *JAMA*. 1999;282:657-63.
- Birketvedt GS, Sundsfjord J, Florholmen JR. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the night eating syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:366-9.
- Bobon D. Le système AMDP. Manuel de documentation et de qualification de la psychopathologie. (2^e éd). 1981, Bruxelles : Mardaga.
- Bouvard M, Cottraux J. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie. (4^e éd). 2002, Paris: Masson.
- Broft AI, Spanos A, Corwin RL, Mayer L, Steinglass J, Devlin MJ, Attia E, Walsh BT. Baclofen for binge eating: an open-label trial. *Int J Eat Disord*. 2007;40:687-691.
- Brower KJ, Perron BE. Sleep disturbance as a universal risk factor for relapse in addictions to psychoactive substances. *Med Hypotheses*. 2010;74:928-933.
- Buscemi S, Giovanni C, Batsis JA, Ricca V, Sprini D, Galvano F, Grosso G, Rosafio G, Caravello M, Rini GB. Psychological and behavioural factors associated with long-term weight maintenance after a multidisciplinary treatment of uncomplicated obesity. *Eat Weight Disord*. 2013;18:351-358.
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:414-420.
- Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:573-588.
- Corcos M, Flament M, Jeammet P, eds. Les conduites de dépendance : dimensions psychologiques communes. 2003, Paris : Masson.
- Corwin RL, Boan J, Peters KF, Ulbrecht JS. Baclofen reduces binge eating in a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Behav Pharmacol*. 2012;23:616-625.
- Corwin RL, Wojnicki FH. Baclofen, raclopride, and naltrexone differentially affect intake of fat and sucrose under limited access conditions. *Behav Pharmacol*. 2009;20:537-548.
- Cottraux J, Blackburn I.M. Thérapies Cognitives des troubles de la personnalité. 1995. Paris : Masson.
- Cuntz U, Leibbrand R, Ehrig C, Shaw R, Fichter MM. Predictors of post-treatment weight reduction after in-patient behavioral therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:S99-S101.
- Dalle Grave R, Calugi S, Corica F, Di Domizio SD, Marchesini G, Quovadis Study Group. Psychological variables associated with weight loss in obese patients seeking treatment at medical centers. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:2010-2016.

- Dematteis M, Pennel L. Addictions et sommeil. In M Reynaud, L Karila, HJ Aubin, A Benyamina (Eds), *Traité d'Addictologie* (2^e Ed., p.162-176). 2016, Paris : Lavoisier.
- Edwards S, Kenna GA, Swift RM, Leggio L. Current and promising pharmacotherapies, and novel research target areas in the treatment of alcohol dependence: a review. *Curr Pharm Des.* 2011;17:1323-1332.
- Edwards S, Koob GF. Experimental psychiatric illness and drug abuse models : from human to animal, an overview. In Firas H. Kobeissy (ed.), *Psychiatric Disorders: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, vol. 829. 2012, Paris : Springer.
- Filip M, Frankowska M, Sadakierska-Chudy A, Suder A, Szumiec L, Mierzejewski P, Bienkowski P, Przegaliński E, Cryan JF. GABAB receptors as a therapeutic strategy in substance use disorders : focus on positive allosteric modulators. *Neuropharmacology.* 2015;88:36-47.
- Friedman S, Samuelian JC, Lancrenon S, Even C, Chiarelli P. The dimensional structure of the hospital Anxiety and Depression Scale in a large French primary care population suffering from major depression. *Psychiat Res.* 2001;104:247-257.
- Foster GD, Wadden TA, Swain RM, Stunkard AJ, Platte P, Vogt RA. The Eating Inventory in obese women: Clinical correlates and relationship to weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:778-785.
- Garner DM. *Eating Disorder Inventory 2 professional manual.* 1991, Odessa, Fl: Psychological Assessment Resources Inc.
- Guardia D, Rolland B, Karila K, Cottencin O. GABAergic and glutamatergic modulation in binge eating : therapeutic approach. *Curr Pharm Des.* 2011;17:1396-1409.
- Guelfi JD. Questionnaire anamnestique expérimental. In *Evaluation clinique standardisée en psychiatrie.* <http://www.ecsp.fr>.
- Hainer V, Kunesova M, Bellisle F, Hill M, Braunerova R, Wagenknecht, M. Psychobehavioral and nutritional predictors of weight loss in obese women treated with sibutramine. *Int J Obes.* 2005;29:208-216.
- Henderson M, Freeman CPL. A self rating scale for bulimia « The Bite ». *Br J Psych.* 1987;150:18-24.
- Hermann U. AMDP Anamnestic Data Fondation, Structure and Fonctions. In : Bobon D. et al (Ed) : *The AMDP System in Pharmacopsychiatry* (p.35-45). 1983, Basel : Karger.
- Jeffery RW, Drewnowski A, Epstein LH, Stunkard AJ, Wilson GT, Wing RR, Hill DR. Long-term maintenance of weight loss: current status. *Health Psychol.* 2000;19(S1):5-16.
- Karila L, Gorelick D, Weinstein A, Noble F, Benyamina A, Coscas S, Blecha L, Lowenstein W, Martinot JL, Reynaud M, Lépine JP. New treatments for cocaine dependence: a focused review. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11:425-438.
- Lluch A. *Identification des conduites alimentaires par approches nutritionnelles et psychométriques: implications thérapeutiques et préventives dans l'obésité humaine.* Thèse présentée pour l'obtention du doctorat. 1995, Nancy: Université Henri Poincaré.
- Loas G, Otmani O, Fremaux D, Lecercle C, Duflot M, Delahousse J. Etude de la validité externe, de la fidélité et détermination des notes seuils des échelles d'alexithymie de Toronto (TAS et TAS20) chez un groupe de malades alcooliques. *Encephale.* 1999;22:35-40.
- Loas G, Otmani O, Verrier A, Fremaux D, Marchand MP. Factor analysis of the French version of the 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). *Psychopathology.* 1996;29:139-144.
- Lowe MR, Levine AS. Eating motives and the controversy over dieting: Eating less than needed versus less than wanted. *Obes Res.* 2005;13:797-806.
- McGuire MT, Wing RR, Klem ML, Lang W, Hill JO. What predicts weight regain in a group of successful weight losers? *J Consult Clin Psychol.* 1999;67:177-185.
- Michaud P. Mesurer l'appétence avec l'échelle ETIAM en recherche et en clinique quotidienne. *Le courrier des addictions.* 2004;6:80-84.
- National Center for Health Statistics. *Health (NCHS), United States, 2012: With special feature*

on emergency care. Hyattsville, MD. 2013. <http://www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus12.pdf> (accessed Aug 31, 2014).

- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychology*. 1995;51:768-774.
- Pelissolo A, Lépine JP. Normative data and factor structure of the Temperament and Character Inventory (TCI) in the French version. *Psychiat Res*. 2000;94:195-199.
- Pelissolo A, Mallet L, Baleyste JM, Michel G, Cloninger CR, Allilaire JF, Jouvent R. The temperament and character inventory-revised (TCI-R) : psychometric characteristics of the French version. *Acta Psychiat Scand*. 2005;112:126-133.
- Pelissolo A, Notides C, Pezous AM, Lépine JP. Le modèle de Cloninger appliqué aux toxicomanies. *Neuro Psy*. 1998;13:24-31.
- Polivy J, Herman CP. Dieting and binging. A causal analysis. *Am Psychol*. 1985;40:193-201.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janays J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuroopsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J clin Psychiatry*. 1998;59(S20):22-33.
- Shoptaw S, Yang X, Rotherham-Fuller EJ, Hsieh YC, Kintaudi PC, Charuvastra VC, Ling W. Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1440-1448.
- Van Strien T, Frijters JE, Van Staveren WA, Defares PB, Beurenberg P. The predictive validity of the Dutch Restrained Eating Scale. *Int J Eat Disord*. 1986;5:747-755.

V. DISCUSSION GENERALE

La première partie de ce travail a montré que les IMV répétées et les abus médicamenteux, partageaient un certain nombre de facteurs épidémiologiques et cliniques communs, mais étaient appréhendés selon deux points de vue qui ne permettaient pas d'acquiescer une compréhension globale de ce comportement auto-agressif répété. L'expertise collective Inserm (2012) sur les médicaments psychotropes, attire l'attention sur le fait qu'il existe une association forte entre mésusage de médicaments psychotropes et actes suicidaires, mais que cette association semblerait plus souvent accidentelle qu'intentionnelle. Or notre travail de thèse commence par une mise en garde vis à vis de de la notion d'intentionnalité, qui n'est souvent pas clairement exprimée, et qui serait donc nécessaire mais insuffisante à l'évaluation globale d'un comportement dont l'issue peut être fatale. Ce travail de thèse a permis de mettre en évidence chez ces patients répétant les IMV certains aspects psychopathologiques et comportementaux spécifiques des conduites addictives, permettant de proposer des pistes de compréhension, de soins et de prévention.

Nous avons vu à travers la première étude qu'il existait un profil de patients évocateurs du « deliberate self-harm syndrom », et pour lesquels conduites suicidaires et addictives formaient vraisemblablement une même entité à fort potentiel de létalité. L'accessibilité aux médicaments et l'identification des conduites addictives, notamment des pratiques de binge, quels que soient les produits, doivent être la priorité chez ces patients sous psychotropes ou ayant un trouble de l'usage de l'alcool, qu'ils expriment ou pas des idées suicidaires.

Si l'on considère que ces conduites suicidaires seraient la résultante de mécanismes addictifs, les stratégies de réduction des risques et des dommages doivent pouvoir être appliquées, que ce soit pour l'alcool ou les médicaments (Dematteis et Pennel, 2016). Cette stratégie s'appuie sur des travaux mettant en évidence une corrélation entre les dommages engendrés en fonction de l'intensité des consommations d'alcool, et les bénéfices en termes de morbi-mortalité lors d'une réduction ou du contrôle de cette consommation (Fillmore et al., 2007 ; Rehm et al., 2011).

Or concernant l'alcool, cette corrélation a été mise en évidence de la même manière avec le risque suicidaire, où une augmentation de 1L d'alcool par semaine serait corrélée à une augmentation de 1,9% du risque suicidaire (Skog et al., 1995). Cette augmentation de mortalité serait attribuée à une aggravation de l'impulsivité (Virkkunen et Linnoila, 1996), le suicide sous alcool étant moins corrélé au niveau d'intentionnalité (Suominen et al., 1997). La diminution et l'amélioration du contrôle de la consommation d'alcool pourraient avoir un impact direct sur le risque suicidaire et doivent donc faire partie des priorités.

Concernant les médicaments psychotropes et l'aide au contrôle ou à la diminution des consommations et du mésusage, les moyens proposés se limitaient jusqu'à présent à des conseils associés aux délivrances de BZD (SPF, 2006 ; ANSM, 2012), ou des entretiens brefs et réguliers (Fleischmann et al., 2008 ; Schwartz-Lifshitz et al., 2012). Certaines mesures réglementaires ont été proposées comme la sécurisation de la prescription, la réduction de la taille des conditionnements et la diminution du taux de remboursement (ANSM, 2012). Par contre, concernant les médicaments opiacés, la diminution de l'accessibilité par la limitation de la quantité délivrée est depuis longtemps pratiquée. Le fractionnement des traitements de substitution a permis de limiter les décès par overdose, en particulier par méthadone. Cette technique a aussi fait la preuve de son efficacité sur les suicides au paracétamol et où les modifications du conditionnement ont eu un impact majeur sur la morbi-mortalité dans différents pays (Hawton et al., 2013). Or pour les médicaments psychotropes, cette technique est très peu utilisée. Inspirés des résultats obtenus par le fractionnement hebdomadaire, voire quotidien, des délivrances des traitements de substitution aux opiacés notamment chez les patients instables dans leur problématique addictive et psychiatrique, nous avons mené une étude pilote chez des patients répétant les IMV. Nous avons évalué l'impact d'une délivrance fractionnée de psychotropes en officine chez des patients suicidants en sortie d'hospitalisation (Yvernay, 2013). Après 3 mois de suivi et malgré un effectif restreint, le nombre d'IMV était significativement plus faible lors d'une délivrance hebdomadaire (moins de 1 TS en délivrance fractionnée contre 6 en moyenne pour une délivrance mensuelle), et le délai de la première récurrence était repoussé à 13 semaines, contre 3 semaines pour une délivrance mensuelle. En sachant que la période la plus à risque de répéter un geste suicidaire se situe dans le mois suivant la sortie de l'hospitalisation (risque multiplié par 100) (Claassen et al., 2007 ; McGirr et al., 2008 ; Gunner et al., 2008), cette stratégie devrait être systématiquement appliquée chez des patients à risque de surconsommer ou comme prévention secondaire des TS après un premier geste. Ces moyens de prévention, basés sur des stratégies de réduction des risques et des dommages, pourraient donc être utilisées que ce soit pour le mésusage (conditionnement, réglementation) ou les TS et IMV répétées (fractionnement).

Cependant tous les patients ne sont pas à risque de mésusage voire d'IMV, et les mesures de prévention devraient être adaptées en fonction des caractéristiques psychopathologiques et addictives identifiées.

La deuxième étude met l'accent sur les facteurs individuels à dépister, et l'intérêt de combiner l'identification de dimensions psychopathologiques à des facteurs comportementaux et anamnestiques comme les antécédents de lésions auto-infligées ou le suivi d'un traitement psychotrope, dans la prévention des TS répétées. Notre travail a montré que les patients suicidants multirécidivants ne se distinguaient pas des primosuicidants sur des critères psychiatriques, mais présentaient des traits de vulnérabilité communs avec les addictions, combinant le névrosisme (Guillaume et Courtet, 2013) et

l'attachement anxieux. Les résultats de cette étude donnent un éclairage pragmatique à cette entité clinique à la fois addictive et suicidaire, et dont les principales caractéristiques seraient l'instabilité émotionnelle, les émotions négatives, et des interactions sociales altérées par la difficulté à pouvoir compter sur soi et sur les autres. Par ailleurs, ce travail a été consacré à la caractérisation des comportements de répétition suicidaire, et pas simplement aux IMV, ce qui montre que ce n'est pas le produit ou le comportement (pour les addictions sans produit) qui signe l'addiction mais bien l'usage qui en est fait. Ce travail renforce donc la nécessité en pratique clinique de considérer avant tout le comportement, plus que l'intentionnalité suicidaire ou les moyens utilisés, comme le recommande le NICE (2004 ; 2012) depuis maintenant plusieurs années. Par contre notre travail a montré l'utilité de combiner dans un outil simple de dépistage des dimensions de la personnalité à des critères d'attachement, en plus de facteurs de risque validés, ce qui n'a jusqu'à présent pas été proposé.

Bien qu'elles aient été menées sur deux populations différentes, les études 3 et 4 ont abouti au même résultat concernant la capacité prédictive du fait d'avoir envisagé de surconsommer sur le risque de réaliser une IMV. Parmi les recommandations concernant la prévention du suicide, l'importance d'explorer les idées suicidaires n'a plus à être démontrée (Mann et al., 2005). Or ce travail de thèse suggère d'adapter cette stratégie à la prévention des IMV et à leur dynamique addictive en s'intéressant au comportement plus qu'à l'intentionnalité. Poser la question « avez-vous déjà envisagé de prendre plus que ce qui est prescrit » et présenter la problématique sous l'angle de la perte de contrôle et des stratégies utilisées pour gérer ses émotions, dormir, ou moins souffrir, permettraient de limiter la culpabilité et la stigmatisation de ces patients dont la majorité n'est dépistée. Si la notion de réduction de consommation d'alcool permet à de nombreux patients d'initier une démarche de soins, faire savoir que l'on peut s'adresser à un addictologue non pas pour arrêter les psychotropes mais pour limiter les conséquences somatiques et/ou psychiatriques de surconsommations non contrôlées, permettrait probablement à de nombreux patients non dépistés de pouvoir envisager de se faire aider.

Ces deux études ont aussi permis de clarifier différents points importants dans la compréhension des mécanismes de surconsommation et d'IMV. L'étude 3 suggère l'existence d'un phénotype de comportements suicidaires différents chez des patients aux pathologies plus somatiques que psychiatriques. Ce phénotype se distinguerait par l'absence de répétition d'IMV et moins de critères d'addiction vis à vis des médicaments. Ce sous-groupe confirme en négatif que les patients répétant les IMV, même suicidaires, se caractérisent par un fonctionnement plus addictif, ce qui est d'ailleurs démontré dans l'étude suivante. L'étude 4 révèle en effet que pour des patients sous psychotropes, les comportements d'IMV, d'autant plus lorsqu'ils sont suicidaires, témoigneraient d'une problématique addictive plus marquée. Pour ces patients, ce comportement d'IMV résulterait davantage d'une perte de

contrôle vis à vis des médicaments et non d'une action « volontaire et délibérée ». Cette étude a permis de confirmer l'influence des mécanismes addictifs, mais aussi du névrosisme et d'un attachement pathologique, sur l'émergence des comportements d'IMV quelles que soient les motivations. Enfin en mettant en évidence que les IMV-suicidaires se distinguaient des IMV non suicidaires, principalement sur les facteurs d'addiction et d'attachement, elle a permis de montrer à quel point les dimensions addictives et relationnelles sont déterminantes dans l'émergence de ce type d'IMV suicidaires.

L'étude 5 propose des pistes de compréhension concernant la dynamique addictive des conduites suicidaires, présentée à travers les modalités de passage à l'acte impulsive, compulsive et automatique, permettant d'envisager des orientations thérapeutiques spécifiques. Cette étude renforce l'intérêt de l'approche dimensionnelle translationnelle, dans la lignée du projet RDoC (Research Domain Criteria) (Cuthbert, 2014), dans la compréhension de ces conduites et les aspects thérapeutiques. Cette démarche permet de repérer des signes transnosographiques, véritables traits de vulnérabilité de différents troubles psychiatriques, dont les diagnostics, en Addictologie comme en Suicidologie, sont souvent partiels (syndrome incomplet) et multiples (troubles anxieux, dépressifs, délirants souvent atypiques et associés). Certaines approches thérapeutiques dimensionnelles, qui se développent en Addictologie, pourraient être appliquées aux conduites suicidaires répétées. Par exemple le réentraînement de certaines dimensions cognitives a montré une amélioration des conduites addictives : le travail sur les biais attentionnels a montré une diminution des consommations et du risque de rechute (Fadardi et Cox, 2009 ; Schoenmakers et al., 2010). Nous avons vu que les patients aux conduites suicidaires répétées étaient caractérisés par un névrosisme élevé, or ces techniques pourraient être utilisées pour ré-entraîner le biais de négativité (attention focalisée vers les émotions et les événements négatifs). De la même façon, le réentraînement des capacités d'inhibition permettrait d'améliorer le contrôle comportemental, notamment sur les prises de médicaments, et les automatismes (Bowley et al., 2013) impliqués dans les pratiques de binge drugging. Il est intéressant de mentionner le développement de cette approche dimensionnelle dans certains programmes de prévention du suicide (Simon et Ludman, 2009 ; Mann et al., 2005) dans lesquels sont abordés l'apprentissage de la prise de décision, le travail sur la sensibilité au rejet d'autrui, la sensibilité à la douleur psychique, ou encore l'attention aux stimuli positifs.

Enfin l'étude 6 est venue renforcer l'intérêt de cette approche dimensionnelle, non pas sur le plan psychothérapeutique, mais sur le plan pharmacologique. Ce test pharmacologique apporte des arguments supplémentaires sur l'hypothèse translationnelle de ce modèle qui serait adaptable quel que soit le produit ou le comportement. Il met en évidence la pertinence de cette approche dimensionnelle

psychopathologique et de l'utilisation des endophénotypes, en particulier chez des patients résistants aux stratégies de soins psychiatriques habituels. Cette étude permet aussi d'envisager des perspectives pharmacologiques avec des molécules utilisées en Addictologie et qui auraient une efficacité sur les troubles de l'humeur et les conduites suicidaires. En effet, hormis le baclofène qui n'a pas actuellement d'autorisation de mise sur le marché pour les troubles addictifs et qui de surcroît a fait l'objet d'une alerte récente de l'ANSM concernant des risques de passage à l'acte suicidaire, l'utilisation d'autres voies neurobiologiques et pharmacologiques impliquées dans les addictions semblent présenter des résultats prometteurs. L'utilisation des traitements de substitution aux opiacés dans la prise en charge des troubles dépressifs résistants et des idéations suicidaires montrent des résultats intéressants (Karp et al., 2014 ; Striebel and Kalapatapu, 2014 ; Yovell et al., 2016). De même la kétamine, considérée comme stupéfiant agissant sur les voies glutamatergiques, aurait un effet sur la dépression et les idées suicidaires (Larkin et Beautrais, 2011). Les produits addictifs recherchés et utilisés par les patients, nous donnent des indications sur les voies neurobiologiques et pharmacologiques à exploiter sur le plan thérapeutique. Les conduites addictives correspondent à des stratégies d'adaptation, de gestion des émotions, voire des moyens d'automédication (Raynaud, 2013). Or les patients et usagers ne consomment pas par hasard, et comprendre pour chacun les motivations de leurs consommations et les effets perçus (apaisement, stimulation, ennui, plaisir...) offrent d'emblée des indices sur les différentes pistes thérapeutiques à proposer. Les patients trouvent dans leur environnement des produits et/ou des comportements qui leur permettent de « faire face », mais c'est au praticien d'identifier leurs besoins, de comprendre avec eux ce qu'ils vont rechercher et de substituer ces conduites délétères notamment par des médicaments et des comportements de santé.

Enfin, comme nous l'avons vu à travers les différentes études, l'environnement et plus précisément les interactions sociales sont majeures dans l'émergence et la pérennisation des conduites addictives comme suicidaires (Nock, 2008 ; Kreek et al., 2005). En Addictologie, l'influence de la famille joue un rôle déterminant dans les comportements d'alcoolisation (Dufour et Nadeau, 1998). Parmi les facteurs prédictifs de prise de substances psychoactives chez l'adolescent, nous avons retrouvé le manque de soutien familial, le faible attachement entre les membres, la communication restreinte, et la grande fréquence des conflits intrafamiliaux. Concernant les conduites suicidaires, la majorité des passages à l'acte surviennent après un conflit avec les proches (Nock, 2008). Sans compter qu'en Psychiatrie, un aidant sur 5 prendrait des médicaments (Bonin et al., 2014). La pathologie chronique, qu'elle soit psychiatrique ou addictive, entraîne des dommages bilatéraux, les troubles et les difficultés engendrés chez les proches aggravant en retour l'évolution de la pathologie. Or, il a été montré que l'intervention la plus efficace après le traitement pharmacologique de la schizophrénie serait la psychoéducation des

familles (Hodé et Clément, 2014 ; Rexhai et al., 2014). Elle permettrait une amélioration de l'évolution clinique du patient, de sa qualité de vie ainsi que de celle de sa famille, une réduction du handicap et des coûts de santé, et entraînerait une diminution par deux du nombre de rechutes dans l'année.

Face à ce constat épidémiologique et à la demande croissante des familles d'être associées à la prise en charge addictologique de leur proche, nous avons créé à la clinique universitaire d'Addictologie un programme d'éducation thérapeutique couplé à l'entretien motivationnel, destiné aux entourages d'usagers de produits ou comportements addictifs (famille, amis, conjoints, proches, jusqu'aux professionnels référents), que ces usagers soient suivis en Addictologie ou non. Initialement, six ateliers collectifs constituaient le programme, deux étaient dédiés à l'information sur la maladie et à la prise en charge globale, ciblant les notions de pathologie chronique, de perte de contrôle, de gestion des émotions, de stratégie d'adaptation et de réduction des risques et des dommages. Les quatre autres ateliers étaient destinés aux étapes de changement, abordant la question de la rechute, et le mécanisme de répétition, comme une étape dans le processus de soins et non un échec, et trois ateliers étaient dédiés à la relation, aux techniques de communication et de gestion des conflits. L'évaluation annuelle du programme a montré non seulement une amélioration significative de la souffrance et de l'anxiété des proches, de leur sentiment de compétence et de leur qualité de vie, mais a fait émerger le besoin de pouvoir bénéficier de plus de mise en pratique des stratégies de relation et de communication. Ces retours montrent à quel point les familles sont démunies sur le plan relationnel et leur besoin d'acquérir des compétences spécifiques en matière de relation et de communication. En France l'accompagnement des entourages après un suicide a été identifié comme étant une priorité depuis quelques années (Allilaire, 2008) et a même donné lieu à des recommandations dans les suites d'une audition publique en 2009 (FFP, 2010). Cette préoccupation autour des familles et des proches concernés par le suicide a renforcé le développement de groupes de paroles et de soutien, des sites internet dédiés ainsi que des associations spécialisées dans l'accompagnement des endeuillés. Cependant peu de stratégies spécifiques sont proposées aux entourages des patients réalisant des TS en France, par comparaison aux Etats-Unis et au Canada où des guides sont édités et proposent des stratégies à adopter pour prendre soin de soi et des autres après une TS d'un proche (SAMHSA, 2006 ; CASP, 2012).

Impliquer l'entourage dans les stratégies thérapeutiques concernant les IMV répétées et lui permettre d'acquérir des compétences réduisant l'incompréhension, les conflits et l'isolement de la maladie, est un moyen d'assurer une continuité des soins dans l'écologie du patient. Ces connaissances et compétences spécifiques permettent d'améliorer sa qualité de vie, mais surtout de travailler sur les facteurs relationnels potentiellement déclenchant des passages à l'acte suicidaires et addictifs de la personne concernée.

Mais impliquer les entourages, c'est aussi s'intéresser aux aidants, professionnels ou non, qui doivent assurer au quotidien et de façon parfois improvisée « le prendre soin », dans le sens éthique et

philosophique du « care » (Brugère, 2011). Si les familles sont aussi épuisées, que les conduites suicidaires répétées entraînent de l'hostilité de la part des équipes soignantes (Nock, 2008), ou encore que les patients réalisant des TS associées à l'alcool sont moins souvent vus par les psychiatres que lorsqu'ils ne consomment pas d'alcool (Suokas et Lonqvist, 1995 ; Kohn et al., 2004), c'est aussi parce que les professionnels sont en difficulté, confrontés à l'impuissance de la répétition et à un trouble polymorphe et fluctuant. La prise en charge des addictions nécessite certaines connaissances du fonctionnement cognitif apparemment paradoxal du sujet « addict » (Raynaud, 2013), ainsi que l'acquisition de stratégies de communication notamment motivationnelles indispensables pour inverser la résistance, travailler l'ambivalence et engager un changement (Miller et Rollnick, 2013). Or à ce jour, l'enseignement d'Addictologie dans les facultés de Médecine est hétérogène et très peu de professionnels, même addictologues, sont formés à ces stratégies.

VI. CONCLUSION

Malgré l'hétérogénéité des conduites suicidaires et les difficultés inhérentes à leur prévention, l'identification des endophénotypes et l'adaptation des stratégies de soins au modèle dimensionnel des addictions permettent d'envisager de nouvelles alternatives thérapeutiques et préventives pragmatiques. Or si en France les abus médicamenteux sont si peu identifiés, que les suicides sont sous-estimés et qu'un certain nombre de tentatives de suicide restent ignorées, c'est aussi parce que les études consacrées à ces différentes problématiques sont éparpillées, qu'elles reflètent l'absence de définitions consensuelles et pragmatiques des différentes conduites, qu'il existe peu de registres nationaux systématiques, ou du moins qu'ils sont peu exploités, et qu'elles n'abordent pas le phénomène de façon globale et coordonnée entre les différentes disciplines.

Les travaux présentés orientent vers deux axes principaux d'amélioration : d'une part la nécessité d'améliorer la compréhension et la caractérisation du phénomène de surconsommation notamment selon une approche transnosographique et dimensionnelle, et d'autre part de constituer des bases de données épidémiologiques et cliniques permettant de mieux cerner les différentes conduites.

En effet, mieux connaître les usagers, leurs pratiques, les éléments psychopathologiques déterminants, les différences en fonction des produits, des écosystèmes et des symptômes mis en avant (âge, sexe, douleur, sommeil, suicide, anxiété, ...) sont autant d'éléments nécessaires à la compréhension de ces troubles du comportement. L'intérêt de ces facteurs n'aura bien sûr de sens que si les professionnels apprennent à les interpréter et en comprennent leur portée. L'approfondissement des connaissances sur cette problématique mixte est indissociable de l'acquisition par les professionnels de santé d'une base théorique en Addictologie, nécessaire à la compréhension et au maniement des outils de soins et de prévention.

Par ailleurs, la constitution de bases de données pluridisciplinaires, notamment des recueils systématiques et nationaux d'informations de morbi-mortalité liée aux psychotropes dans les services d'urgences et de réanimation, la caractérisation et le recueil d'informations consensuelles sur les tentatives de suicide et les surconsommations en intra-hospitalier et en officine, la systématisation des analyses toxicologiques lors des autopsies comme le recours aux autopsies psychologiques, permettraient d'avancer sur la caractérisation des différentes conduites et proposer des recommandations spécifiques.

De par leurs spécificités transnosographiques, les conduites addictives comme suicidaires amènent à changer nos repères diagnostiques et thérapeutiques et reconsidérer certains clivages professionnels, pour rompre avec une médecine du symptôme et de la maladie et évoluer vers une approche intégrative de réhabilitation de la personne dans son écologie.

VII. RÉFÉRENCES

- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Durée maximale de prescription des médicaments classés comme anxiolytiques. Arrêté du 7 octobre 1991 modifié fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotiques et/ou anxiolytiques dont la durée de prescription est réduite. Saint-Denis, 23 mars 2007, 1p. Disponible à l'adresse : http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/a6134b7499dbc963b2c79b488b8d74e0.pdf
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapport Juin 2014. Disponible à l'adresse : http://ansm.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Classement des stupéfiants et des psychotropes au niveau international. Saint-Denis, Avril 2013, 3p.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines. Point d'information. Saint-Denis, 25 Septembre 2012, 3p.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport. Saint-Denis, Décembre 2013, 82p.
- Allilaire, J.F. « Avant-propos : Après le suicide : l'entourage entre crise et accompagnement ». *Perspectives Psy.* 2008;47:319-320
- Alonso, J., Angermeyer, M.C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T.S., Bryson, H., de Girolamo, G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J.M., Katz, S.J., Kessler, R.C., Kovess, V., Lépine, J.P., Ormel, J., Polidori, G., Russo, L.J., Vilagut, G., Almansa, J., Arbabzadeh-Bouchez, S., Autonell, J., Bernal, M., Buist-Bouwman, M.A., Codony, M., Domingo-Salvany, A., Ferrer, M., Joo, S.S., Martínez-Alonso, M., Matschinger, H., Mazzi, F., Morgan, Z., Morosini, P., Palacín, C., Romera, B., Taub, N., Vollebergh, W.A. ; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project.. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;420:55-64.
- Alper, C., and Peterson, S. Dialectic behavior therapy for patients with borderline personality disorder. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2001;39:38-45.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC : Author, 2013.
- SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement. Anxiété, stress et troubles du sommeil, manuel d'aide aux pharmaciens. Campagne fédérale pour l'usage rationnel des benzodiazépines 2005. D. Cuyvers (Ed). Bruxelles, 2006. Disponible à l'adresse : <https://www.sspf.be/servlet/Repository/dossier-benzo-complet-phiens.pdf?ID=164>
- Aouba, A., Péquignot, F., Camelin, L., Laurent, F., Jouglu, E. la mortalité par suicide en France en 2006. *Etudes et résultats.* 2009;702:1-8.
- Beasley, S. Deliberate self-harm in medium security. *J Nurs Manag.* 1999;6:29-33.
- Beck, F., Guignard, R., Du Roscoät, E., Saias, T. Tentatives de suicide et pensées suicidaires en France en 2010. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 2011;47-48:488-492.
- Bille-Brahe, U., Kerkhof, A., De Leo, D., Schmidtke, A., Crepet, P., Lonqvist, J., Michel, K., Salander-Renberg, E., Stiles, T.C., Wasserman, D., Aagaard, B., Egebo, H., Jensen, B. A repetition-prediction study of European parasuicide populations : a summary of the first report from part II of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide in co-operation with the EC concerted action on attempted suicide. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;95:81-86.

- Bockian, N. New hope for people with borderline personality disorder. Roseville, CA: Prima Publishing, 2002.
- Bonin, J.P., Chicoine G., Fradet, H., Larie, C., Racine, H., Jacques M.C., St-Cyr Tribble, D. Le rôle des familles au sein du système de santé mentale au Québec. *Santé Mentale au Québec*. 2014;39:159-173.
- Bowley, C., Faricy, C., Hegarty, B., J. Johnstone, S., L. Smith, J., J. Kelly, P., A. Rushby, J. The effects of inhibitory control training on alcohol consumption, implicit alcohol-related cognitions and brain electrical activity. *Int J Psychophysiol*. 2013;89:342-348.
- Brugère F. L'éthique du « care », collection « Que sais-je ? » Paris : PUF, 2011.
- Byford, S., Barrett, B., Aglan, A., Harrington, V., Burroughs, H., Kerfoot, M., Harrington R.C. Lifetime and current costs of supporting young adults who deliberately poisoned themselves in childhood and adolescence. *J Ment Health*. 2009;18:297-306.
- Camidge, D.R., Wood, R.J., Bateman, D.N. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:613-619.
- Canadian Association for Suicide Prevention (CASP) : After a suicide attempt : a guide for family and friends. Winnipeg : Clinic Community Health Center, 2012.
- Chan-Chee, C., et Jezewski-Serra, D. Hospitalisations pour tentatives de suicide entre 2004 et 2007 en France métropolitaine. *Analyse du PMSI-MCO. Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2011;47-48:492-496.
- Claassen, C.A., Trivedi, M.H., Rush, A.J., Husain, M.M., Zisook, S., Young, E., Leuchter, A., Wisniewski, S.R., Balasubramani, G.K., Alpert, J. Clinical differences among depressed patients with and without a history of suicide attempts: findings from the STAR*D trial. *J Affect Disord*. 2007;97:77-84.
- Coben, J.H., Davis, S.M., Furbee, P.M., Sikora, R.D., Tillotson, R.D., Bossarte, R.M. Hospitalizations for poisoning by prescription opioids, sedatives, and tranquilizers. *Am J Prev Med*. 2010;38:517-524.
- Conaghan, S. and Davidson, K. Hopelessness and the anticipation of positive and negative future experiences in older para suicidal adults. *Brit J Clin Psychol*. 2002;41:233-243.
- Courtet, P., Baud, P., Abbar, M., Boulenger, J.P., Castelnaud, D., Mouthon, D., Malafosse, A., Buresi, C., 2001. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*. 2001;6:338-341.
- Crowe, M., and Bunclark, J. Repeated self-injury and its management. *Int Rev Psychiatr*. 2000;12:48-53.
- Cuthbert, B.N. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*. 2014;13:28-35.
- Dematteis M., et Pennel L. La réduction des risques et des dommages est-elle efficace, et quelles en sont les limites en matière d'addiction aux médicaments psychotropes et de polyconsommations ? In « La réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives », FFA - Audition Publique - 7 et 8 Avril 2016 - Paris.
- Dufour, H., et Nadeau, L. L'efficacité des programmes de prévention de la toxicomanie axés sur les familles. *Revue Santé Mentale au Québec*. 1998;23:224-245.
- Fadardi, J.S., and Cox, W.M. Reversing the sequence: reducing alcohol consumption by overcoming alcohol attentional bias. *Drug Alcohol Depend*. 2009;101:137-45.
- Favazza, A. The coming of age of self-mutilation. *J Nerv Ment Dis*. 1998;186:259-268.
- Fédération Française de Psychiatrie (FFP). Effets et conséquences du suicide sur l'entourage : Modalités d'aide et de soutien. Les recommandations. Paris, 2010. Disponible à l'adresse : <http://www.psydoc-france.fr/conf&rm/conf/endeuilles/recoEndeuilles.pdf>
- Fillmore, K.M., Stockwell, T., Chikritzhs, T., Bostrom, A., Kerr, W. Moderate alcohol use and reduced mortality risk : systematic error in prospective studies and new hypotheses. *Ann Epidemiol*. 2007;17:S16-S23.

- Fleischmann, A., Bertolote, J.M., Wasserman, D., De Leo, D., Bolhari, J., Botega, N.J., De Silva, D., Phillips, M., Vijayakumar, L., Värnik, A., Schlegel, L., Thanh, H.T. Effectiveness of brief intervention and contact for suicide attempters: a randomized controlled trial in five countries. *Bull World Health Organ.* 2008;86:703-709.
- Fondation Concorde. L'observance des traitements : un défi aux politiques de santé. Livre Blanc de la Fondation Concorde, 2014;39p.
- Fournet, N., Caillère, N., Fouillet, A., Caserio-Schönemann, C., Josseran, L. Le système français de surveillance sanitaire des urgences et des décès (Sur-SaUD®). Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2011. 12p.
- Gasquet, I., Negre-Pages, L., Fourier, A., Nachbaur, G., El-Hasnaoui, A., Kovess, V., Lépine, J.P. Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study. *Encephale.* 2005;31:195-206.
- Guillaume, S., et Courtet, P. Alcool et Suicide. In A. Benyamina, M. Reynaud, H.J. Aubin (Eds), Alcool et troubles mentaux, De la compréhension à la prise en charge du double diagnostic. Paris : Elsevier Masson, 2013.
- Gunnell, D., Hawton, K., Ho, D., Evans, J., O'Connor, S., Potokar, J., Donovan, J., Kapur, N. Hospital admissions for self harm after discharge from psychiatric inpatient care: cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2278
- Haute Autorité de Santé (HAS). Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins. Recommandations de la commission d'audition. Saint-Denis, Mai 2007. Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/audition_publicque_abus_dependance_19-02-07.pdf
- Hawton, K., and Van Heeringen, K. Suicide. *Lancet.* 2009;373:1372-1381.
- Hawton, K., Bergen, H., Simkin, S., Dodd, S., Pocock, P., Bernal, W., Gunnell, D., Kapur, N. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales : interrupted time series analyses. *BMJ.* 2013;7:346-403.
- Hodé, Y., et Clément, C. Informer les familles : une démarche active. *Santé Mentale.* 2014;184:60-63.
- Hoertel, N., et Gorwood, P. Les modèles théoriques du double diagnostic. In A. Benyamina, M. Reynaud, H.J. Aubin (Eds), Alcool et troubles mentaux, De la compréhension à la prise en charge du double diagnostic. Paris : Elsevier Masson, 2013.
- Hovda, K.E., Bjørnaas, M.A., Skog, K., Opdahl, A., Drotning, P., Ekeberg, O., Jacobsen, D. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (I): pattern of poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46:35-41.
- Huband, N., and Tantam, D. Attitudes of self-injury with a group of mental health staff. *Brit J Med Psychol.* 2000;73:495-505.
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Collection Expertise collective. Paris : Les Editions Inserm, 2012.
- Kapur, N., Cooper, J., Hiroeh, U., May, C., Appleby, L., House, A. Emergency department management and outcome for self-poisoning: a cohort study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26:36-41.
- Karp, J. F., Butters MA., Begley, AE., Miller, MD., Lenze, EJ., Blumberger, DM., Mulsant, BH., Reynolds, CF. Safety, tolerability, and clinical effect of low-dose buprenorphine for treatment-resistant depression in midlife and older adults. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:785-793.
- Kessler, R.C., Borges, G., Walters, E.E. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:617-626.
- Klonsky, E.D., Oltmanns, T., Turkheimer, E. Deliberate self-harm in a nonclinical population: Prevalence and psychological correlates. *Am J Psychiat.* 2003;160:1501-1509.

- Kocalevent, R., Fliege, H., Rose, M., Walter, M., Danzer, G., Klapp, B. Auto destructive syndromes. *Psychother Psychosom.* 2005;74:202-211.
- Kohn, R., Shekhar, S., Levav, I., Saraceno, B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ.* 2004;82:858-866.
- Kreek, M.J., Nielsen, D.A., Butelman, E.R., LaForge, K.S. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci.* 2005;8,1450-1457.
- Lamprecht, H.C., Pakrasi, S., Gash, A., Swann, A.G. Deliberate self-harm in older people revisited. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20:1090-1096.
- Lapeyre-Mestre, M., Damase-Michel, C., Adams, P., Michaud, P., Montastruc, J.L. Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependence: a pilot study. *Community pharmacists of the Midi-Pyrénées. Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52:37-39.
- Larkin, G.L., and Beautrais, A.L. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14:1127-1131.
- Le Pont, F., Letrilliart, L., Massari, V., Dorléans, Y., Thomas, G., Flahault, A. Suicide and attempted suicide in France: results of a general practice sentinel network, 1999-2001. *Br J Gen Pract.* 2004;54:282-284.
- Leboyer, M., Slama, F., Siever, L., Bellivier, F. Suicidal disorders : a nosological entity per se ? *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;133C:3-7.
- Légifrance. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. NOR: SPSM9000498A. Version consolidée au 05 avril 2016. Consulté à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr>.
- Légifrance. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances psychotropes. JORF n°130 du 7 juin 1990 page 6680. NOR: SPSM9000500A. Consulté à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr>.
- Mann, J.J., Apter, A., Bertolote, J., Beautrais, A., Currier, D., Haas, A., Hegerl, U., Lonnqvist, J., Malone, K., Marusic, A., Mehlum, L., Patton, G., Phillips, M., Rutz, W., Rihmer, Z., Schmidtke, A., Shaffer, D., Silverman, M., Takahashi, Y., Varnik, A., Wasserman, D., Yip, P., Hendin, H. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA.* 2005;294:2064-2074.
- Mann, J.J. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:819-828.
- Mateos Rodríguez, A.A., Huerta Arroyo, A., Benito Vellisca, M.A. The epidemiology of suicide attempts using drugs. *Emergencias.* 2007;19:251-254.
- Mauri, M.C., Cerveri, G., Volonteri, L.S., Fiorentini, A., Colasanti, A., Manfré, S. Parasuicide and drug self-poisoning: analysis of the epidemiological and clinical variables of the patients admitted to the Poisoning Treatment Centre (CAV), Niguarda General Hospital, Milan. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2005;28:1-5
- Schwartz-Lifshitz, M., Zalsman, G., Giner, L., Oquendo, M.A. Can we really prevent suicide. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14:624-633.
- Mateos Rodríguez, A.A., Huerta Arroyo, A., Benito Vellisca, M.A. The epidemiology of suicide attempts using drugs. *Emergencias.* 2007;19:251-254.
-
- McGirr, A., Renaud, J., Seguin, M., Alda, M., Turecki, G. Course of major depressive disorder and suicide outcome: a psychological autopsy study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:966-970
- Meehan, P.J., Lamb, J.A., Saltzman, L.E., O'Carroll, P.W. Attempted suicide among young adults: progress toward a meaningful estimate of prevalence. *Am J Psychiatry.* 1992;149:41-44.
- Mendez-Bustos, P., de Leon-Martinez, V., Miret, M., Baca-Garcia, E., Lopez-Castroman, J. Suicide reattempters: a systematic review. *Harv Rev Psychiatry.* 2013;21:281-295.
- Menninger, K.A. *Man against Himself.* New-York : Harcourt-Brace, 1938.

- Michel, G., Aquaviva, E., Aubron, V., Purper-ouakil, D. Suicides : mieux comprendre, pour prévenir avec plus d'efficacité. In : F. Beck, P. Guilbert, A. Gautier (Eds). Baromètre santé 2005. Saint-Denis: Inpes. 2007;487-506.
- Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et la Toxicomanie (MILDT). Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies 2013-2017, La Documentation française. 2013, p121.
- Miller W.R., et Rollnick, S. L'entretien motivationnel – Aider la personne à engager le changement. Paris : Inter Editions, 2013.
- Mouquet, M.C., et Bellamy, V. Suicides et tentatives de suicide en France. Etudes et Résultats. 2006;488:1-8.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Self-harm, The NICE guideline on longer-term management. NICE Clinical Guideline 133. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2012, p414.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Self-harm, The short-term physical and psychological management and secondary prevention of self harm in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 16. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2004, p200.
- Nock, M.K. Actions speak louder than words : an elaborated theoretical model of the social functions of self-injury and other harmful behaviors. *Appl Prev Psychol.* 2008;12:159-168.
- O'Carroll, P.W., Berman, A.L., Maris, R.W., Moscicki, E.K., Tanney, B.L., Silverman, M.M. Beyond the Tower of Babel: a nomenclature for suicidology. *Suicide Life Threat Behav.* 1996;26:237-252.
- Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Drogues, Chiffres clés, 6^e édition. OFDT, Saint Denis. Juin 2015. 8p.
- Oquendo, M. A., Baca-Garcia, E., Mann, J. J., Giner J. Issues for DSM-V : Suicidal behavior as a separate diagnosis on a separate axis. *Am J Psychiatry.* 2008;165:1383-1384.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). CIM-10 / ICD-10 Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche. Paris : Masson, 2000. p305.
- Oriols, L., Delorme, B., Gadegbeku, B., Tricotel, A., Contrand, B., Laumon, B., Salmi, L.R., Lagarde, E.; CESIR research group. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a French registry-based study. *PLoS Med.* 2010;7:e1000366.
- Owens, D., Horrocks, J., House, A. Fatal and non-fatal repetition of self-harm: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2002;181:193-199.
- Palle, C. Synthèse de la revue de littérature sur les consommations de substances psychoactives en milieu professionnel. Note 2015-05. Saint-Denis : OFDT. 2015;12p.
- Panneman, M.J., Goettsch, W.G., Kramarz, P., Herings, R.M. The costs of benzodiazepine associated hospital-treated fall injuries in the EU: a Pharmo study. *Drugs Aging.* 2003;20:833-9.
- Pattison, E. M., and Kahan, J. The deliberate self-harm syndrome. *Am J Psychiat.* 1983;140:867-872.
- Prescott, K., Stratton, R., Frever, A., Hall, I., Le Jeune, I. Detailed analyses of self-poisoning episodes presenting to a large regional teaching hospital in the UK. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:260-268.
- Raynaud, M. Introduction. In A. Benyamina, M. Reynaud, H.J. Aubin (Eds), *Alcool et troubles mentaux, De la compréhension à la prise en charge du double diagnostic.* Paris : Elsevier Masson, 2013.
- Reboul, M. Etude transversale observationnelle de la balance bénéfico-risque des traitements par benzodiazépines et/ou antidépresseurs auprès de patients interrogés par auto-questionnaires en officine. Thèse pour le diplôme de Doctorat en Pharmacie, Grenoble, 28 Février 2013, 96p.

- Rehm, J., Zatonksi, W., Taylor, B., Anderson, P. Epidemiology and alcohol policy in Europe. *Addiction*. 2011;106S1 :11-19.
- Rexhaj, S., Favrod, J., Bonsack, C. Psychoéducation pour les proches aidants. *Santé Mentale*, 2014;184:56-59.
- Ross, S., and Heath, N. A study of the frequency of self-mutilation in a community sample of adolescents. *J Youth Adolesc*. 2002;31:67-78.
- Sarrazin A. Les benzodiazépines au long cours : un facteur de risque de répétition d'intoxications médicamenteuses volontaires ? Thèse pour le diplôme de Doctorat en Pharmacie, Grenoble, 26 Juin 2013, 189p.
- Saviuc, P., Bedry, R., Flesch, F. Epidémiologie des intoxications médicamenteuses volontaires. *Médecine Thérapeutique*. 1999;5:45-8.
- Schoenmakers, T., de Bruin, M., Lux, I. F., Goertz, A. G., Van Kerkhof, D. H., Wiers, R. W. Clinical effectiveness of attentional bias modification training in abstinent alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend*. 2010;109:30-36.
- Silverman, M.M. The language of suicidology. *Suicide Life Threat Behav*. 2006;36:519-532.
- Simon, G.E., Ludman, E.J. It's time for disruptive innovation in psychotherapy. *Lancet*. 2009;374:594-595.
- Sinclair, J.M.A., Gray, A., Rivero-Arias, O., Saunders, K.E.A., Hawton, K. Healthcare and social services resource use and costs of self-harm patients. *Soc Psychiatry and Psychiatr Epidemiol*. 2011;46:263-271.
- Skog, O.J., Teixeira, Z., Barrias, J., Moreira, R., 1995. Alcohol and suicide, the Portuguese experience. *Addiction*. 1995;90:1053-1061.
- Slama, F. Contribution au démembré phénotypique et à la validation nosologique des conduites suicidaires. Thèse pour le diplôme de Doctorat en Sciences, Paris XII, 26 novembre 2008, 221p.
- Staikowsky, F., Theil, F., Candella, S. Trends in the pharmaceutical profile of intentional drug overdoses seen in the emergency room. *Presse Med*. 2005;34:842-846.
- Striebel, J.M., Kalapatapu, R.K. The anti-suicidal potential of buprenorphine : a case report. *Int J Psychiatry Med*. 2014;47:169-174.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). *After an Attempt: A Guide for Taking Care of Your Family Member After Treatment in the Emergency Department* (SMA 08-4357; CMHS-SVP06-0160), Rockville, MD: Center for Mental Health Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, U.S. Department of Health and Human Services, 2006. Reprinted 2009.
- Suokas, J., and Lonnqvist, J. Suicide attempts in which alcohol is involved: a special group in general hospital emergency rooms. *Acta Psychiat Scand*. 1995;91:36-40.
- Suominen, K., Isometsa, E., Henriksson, M., Ostamo, A., Lonnqvist, J. Hopelessness, impulsiveness and intent among suicide attempters with major depression, alcohol dependence, or both. *Acta Psychiat Scand*. 1997;96:142-149.
- Theil, F. Evolution qualitative des médicaments incriminés dans les intoxications médicamenteuses sur une période de 10 ans. Thèse pour le diplôme de Doctorat en Médecine, Paris XII. 2007, p64.
- Tournier, M., Grolleau, A., Cougnard, A., Molimard, M., Verdoux, H. Factors associated with choice of psychotropic drugs used for intentional drug overdose. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259:86-91.
- Vinet, M. A., Le Jeanic, T., Lefèvre, T., Quelen, C., Chevreul, K. Le fardeau économique du suicide et des tentatives de suicide en France. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2014;62:S62-S63

- Virkkunen, M., Linnoila, M. Serotonin and glucose metabolism in impulsively violent alcoholic offenders. In: D.M. Stoff, R.B. Cairns (Eds), *Aggression and violence: genetic, neurobiological, and biosocial perspectives*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1996, pp.87-100.
- Vlad, I.A., Fatovich, D.M., Fenner, S.G., Daly, F.F., Soderstrom, J.H.M., Burrows, S.A. Patient perceptions of the potential lethality associated with deliberate self-poisoning. *Emerg Med Australas*. 2011;23:580-586.
- Wagner, B.M., Wong, S.A., Jobes, D.A. Mental health professionals' determinations of adolescent suicide attempts. *Suicide Life Threat Behav*. 2002;32:284-300.
- Yovell, Y., Bar, G., Mashiah, M., Baruch, Y., Briskman, I., Asherov, J., Lotan, A., Rigbi, A., Panksepp, J. Ultra-low dose buprenorphine as a time-limited treatment for severe suicidal ideation : a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2016;173:491-498.
- Yvernay C. Prescription fractionnée de psychotropes : évaluation de l'impact préventif sur la répétition d'intoxications médicamenteuses volontaires. Thèse pour le diplôme de Doctorat en Pharmacie, Grenoble, 26 Juin 2013, 166p.