

Dépression et Neurologie

Evaluation neuroendocrinienne de la fonction catécholaminergique dans le comportement suicidaire

W. PITCHOT⁽¹⁾, M. ANSSEAU⁽²⁾, A. GONZALEZ MORENO⁽³⁾, M. HANSENNE⁽⁴⁾, J. WAUTHY⁽⁵⁾ (Liège, Belgique)

Résumé : Les théories neurochimiques actuelles sur les corrélats biologiques du comportement suicidaire impliquent principalement le système sérotoninergique. Cependant, la fonction catecholaminergique (noradrénergique et dopaminergique) semble également jouer un rôle, mais a été l'objet de moins d'investigations. Dans cette étude, nous évaluons la réponse en hormone de croissance (GH) aux tests de stimulation par la clonidine (agoniste alpha-2-adrénergique) et l'apomorphine (agoniste dopaminergique) chez 15 patients déprimés majeurs hospitalisés avec une histoire de comportement suicidaire, appariés pour le sexe, l'âge et le status menopausal pour les femmes, avec 15 patients déprimés majeurs sans antécédents de tentatives de suicide. Les pics moyens en GH étaient significativement différents entre les 2 groupes : après clonidine, $2,93 \pm 3,01$ ng/ml dans le groupe avec antécédents suicidaires, et $8,28 \pm 8,15$ ng/ml dans le groupe sans histoire de tentatives de suicide ; après apomorphine, respectivement $6,29 \pm 5,51$ ng/ml et $17,45 \pm 10,28$ ng/ml. Ces résultats suggèrent que les tests à la clonidine et à l'apomorphine pourraient être considérés comme des marqueurs biologiques du comportement suicidaire chez les patients déprimés.

Mots-clés : Comportement suicidaire - Dépression - Dopamine - Noradrénaline - Marqueurs biologiques.

INTRODUCTION

La théorie neurochimique actuelle sur les corrélats biologiques du comportement suicidaire implique principalement le système sérotoninergique. En 1976, Asberg et al. ont mis en évidence une distribution bimodale des taux d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA), métabolite de la sérotonine, dans le Liquide CéphaloRachidien (LCR) de patients déprimés (Asberg et al., 1976 a). Ils ont montré que les patients ayant tentés de se suicider avant l'admission à l'hôpital avaient des taux bas de 5-HIAA dans le LCR comparés aux patients sans histoire de tentatives de suicide (Asberg et al., 1976 b). Plusieurs études portant sur des catégories diagnostiques différentes ont confirmé que les patients avec antécédents suicidaires avaient des taux plus bas de 5-HIAA dans le LCR que les contrôles (Brown et al., 1979, 1982 ; Agren 1980 ; Traskman et al., 1981 ; van Praag 1982,

1983 ; Banki et Arato 1983 ; Ninan et al., 1984). L'implication de la sérotonine dans la biologie des conduites suicidaires a également été évaluée dans les études postmortem (Mann et al., 1986) et plaquettaires (Meltzer et Arora 1986) avec des résultats controversés.

Les études évaluant le rôle du système dopaminergique sont plus rares. Certaines rapportent des taux bas d'acide homovanillique (HVA), métabolite de la dopamine, dans le LCR de sujets déprimés avec une histoire de tentatives de suicide (Agren, 1980 ; Traskman et al., 1981 ; Agren, 1983 ; Montgomery et Montgomery, 1982 ; Roy et al., 1986). Par ailleurs, des concentrations basses de HVA dans le LCR pourraient être un indice plus fiable du comportement suicidaire que des taux bas de 5-HIAA (Montgomery et Montgomery 1982 ; Agren 1983).

Peu de données sont disponibles sur l'implication du système noradrénergique chez les patients suicidaires. In 1976, Beskow et al. ont montré une diminution des taux de noradrénaline

dans le putamen de victimes de suicide. Une augmentation significative des récepteurs beta-adrénergiques a été trouvée dans le cortex frontal de sujets morts de suicide comparés à des contrôles (Mann et al., 1986 ; Zanko et Biegan, 1983). Secunda et al. (1986) ont mis en évidence un faible débit urinaire de 3-méthoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), métabolite de la noradrénaline, et une faible concentration plasmatique de MHPG chez les patients avec des antécédents de tentatives de suicide comparés aux patients sans histoire de comportement suicidaire. Les études sur le LCR apportent des données supplémentaires supportant l'hypothèse noradrénergique du comportement suicidaire, mais les résultats sont controversés. Brown et al. (1979) ont trouvé des taux plus élevés de MHPG dans le LCR de patients avec un trouble de personnalité et une histoire de tentative de suicide que chez les sujets témoins. Agren (1980) a rapporté une corrélation négative entre des mesures des tendances suicidaires et des taux de

⁽¹⁾ William PITCHOT, Assistant en Psychiatrie, Unité de Neuropsychiatrie (Professeur G. Franck), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman, B-35 4000 LIEGE, BELGIQUE

⁽²⁾ Marc ANSSEAU, Neuropsychiatre, Spécialiste des Hôpitaux, Maître de conférences, Unité de Neuropsychiatrie (Professeur G. Franck), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman, même adresse

⁽³⁾ Antonio GONZALEZ MORENO, Assistant en Psychiatrie, Unité de Neuropsychiatrie (Professeur G. Franck), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman, même adresse

⁽⁴⁾ Michel HANSENNE, Psychologue, Unité de Neuropsychiatrie (Professeur G. Franck), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman, même adresse

⁽⁵⁾ Jacques WAUTHY, Psychologue, Unité de Neuropsychiatrie (Professeur G. Franck), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman, même adresse

Tirés à part : M. Ansseau, adresse ci-dessus

MHPG dans le **LCR** de patients déprimés. Cependant, Roy et al. (1989) étudiant des indices de la fonction noradrénergique dans le **LCR** l'urine et le plasma n'ont pas mis en évidence de relation claire entre la noradrénaline et le comportement suicidaire.

Ces diverses mesures des métabolites de la noradrénaline ou de la dopamine dans l'urine, le plasma ou le **LCR** représentent des indices présynaptiques de l'activité catécholaminergique. Au contraire, la stratégie neuroendocrinienne permet une évaluation indirecte de la neurotransmission centrale au niveau postsynaptique. Dans ce contexte, le but de l'étude est d'évaluer l'activité catécholaminergique chez des déprimés avec des antécédents de tentative de suicide en mesurant la réponse en hormone de croissance (**GH**) à l'injection de clonidine, et d'apomorphine. La clonidine présente des propriétés agonistes alpha-2-adrénergiques relativement spécifiques responsables d'une stimulation de la sécrétion de **GH** par l'intermédiaire de récepteurs alpha-2-adrénergiques postsynaptiques au niveau hypothalamique (Lal et Martin, 1980; Siever et al., 1982). Cette réponse en **GH** semble diminuée chez les déprimés majeurs (Matussek et al., 1980; Checkley et al., 1981, 1984; Siever et al., 1982; Charney et al., 1982; Siever et Uhde, 1984; Boyer et al., 1986; Anseau et al., 1988), allant dans le sens d'une perturbation des récepteurs alpha-adrénergiques dans les états dépressifs. L'apomorphine est un agoniste dopaminergique puissant et spécifique stimulant la libération de **GH** via les récepteurs dopaminergiques D2 postsynaptiques (Lal et Martin, 1980). Récemment, Anseau et al. (1988) ont mis en évidence chez des déprimés majeurs une réponse déficitaire en **GH** au test de stimulation par l'apomorphine. Dans cette étude, nous postulons qu'une diminution de sensibilité des récepteurs alpha-adrénergiques et dopaminergiques postsynaptiques puisse être en relation avec le comportement suicidaire chez les patients déprimés.

METHODES

Sujets

L'étude a été réalisée chez 15 patients remplissant les critères de dépression majeure du **DSM-III-R**, nouvellement admis à l'Unité de Psychiatrie de l'Hôpital Universitaire de Liège. Ils avaient une histoire de tentative de suicide basée sur l'entretien avec le patient et sa famille. L'échantillon comprenait 9 hommes et 6 femmes avec un âge moyen de 39,2 ans (9,7). Ces patients étaient appariés pour le sexe, l'âge (dans les 3 ans) et, pour les femmes, le statut ménopausal avec 15 patients déprimés majeurs hospitalisés sans histoire de comportement suicidaire. Les 2 groupes ne différaient pas pour l'âge ou le poids. Tous les patients avaient un score d'au moins 18 à l'échelle de dépression d'Hamilton à la fin d'une période de sevrage médicamenteux d'au moins 2 semaines. Les patients pouvaient cependant bénéficier de petites doses de benzodiazépine si nécessaire.

Les tentatives de suicide étaient classées comme violentes (pendaison, noyade, coupures profondes; et arme à feu) ou non-violentes (intoxications médicamenteuses et sections veineuses superficielles). Tout patient présentant des problèmes médicaux mis en évidence par l'examen clinique, les tests biologiques, l'ECG, la radiographie du thorax et l'EEG était exclu de l'étude. Les tests neuroendocriniens étaient réalisés entre le troisième et le douzième jour du cycle menstruel chez les femmes préménopausées (Tulandi et al., 1987). Les patients avec une pression basale systolique inférieure à 100 mmHG étaient exclus de l'étude. Enfin, pour être inclus, les patients devaient présenter un taux basal de **GH** inférieur à 5 ng/ml avant le test de stimulation (Anseau et al., 1984). L'exclusion de sujets avec une concentration de **GH** supérieure à 5 ng/ml a été re-

commandée par Laakmann (1990) qui a démontré une réponse significativement plus faible à un test noradrénergique chez les volontaires sains "pré-stimulateurs" que chez les volontaires avec un taux basal bas.

Procédure neuroendocrinienne

Les tests à la clonidine et à l'apomorphine ont été réalisés dans cet ordre selon la même procédure A 07.00h, le patient étant à jeun depuis la veille, un cathéter était introduit dans une veine de l'avant-bras. Des échantillons de sang de 10 ml étaient prélevés à -20, 0, +20, 40, 60 et 120 min après l'injection à 08.00h de clonidine, 0.15 mg diluée dans du liquide physiologique pour faire 20 cc de façon intraveineuse en 10 min; ou d'apomorphine, 0.5 mg diluée dans du liquide physiologique pour obtenir 0.5 cc, de façon sous-cutanée.

TABLEAU I

Caractéristiques individuelles de l'échantillon et résultats neuroendocriniens

Patient	Sexe	Age	Poids (kg)	HAM-D	ETS	nTS	Diagnostic	Histoire de TS	Apomorphine pic de GH : ng/ml	Clonidine
1	F	23	62	20	3	4	DM, SANS MELANC., UP	NV	3,7	8,2
2	M	26	64	25	3,5	2	DM, SANS MELANC., UP	NV	6,9	1,0
3	M	27	83	29	3	3	DM, SANS MELANC., UP	NV	3,8	0,7
4	F	33	73	18	6	2	DM, SANS MELANC., UP	NV	7,4	1,7
5	M	34	76	25	3	1	DM, SANS MELANC., UP	V	4,9	3,0
6	M	36	66	38	7	1	DM, AVEC MELANC., UP	V	9,0	0,3
7	M	38	60	24	3	2	DM, AVEC MELANC., UP	V	21,6	6,5
8	M	41	70	35	150	1	DM, AVEC MELANC., UP	V	1,8	0,1
9	M	42	79	18	4	1	DM, SANS MELANC., UP	V	3,0	8,0
10	F	44	69	25	3	3	DM, AVEC MELANC., UP	NV	5,5	2,1
11	F	46	63	35	24	1	DM, AVEC MELANC., UP	NV	5,5	7,4
12	M	49	83	33	100	1	DM, SANS MELANC., UP	V	0,2	1,7
13	M	55	87	20	48	1	DM, SANS MELANC., UP	V	5,8	0,3
14	F	39	70	18	8	1	DM, SANS MELANC., UP	NV	14,5	2,7
15	F	55	71	25	100	1	DM, AVEC MELANC., UP	V	0,8	0,3
moyen.	9M, 6F	39,2 9,7	71,7 8,3	25,8 6,7	31,0 447,2				6,29 5,51	2,93 3,01
16	F	26	67	18	-	-	DM, SANS MELANC., UP	-	3,1	16,1
17	M	29	70	26	-	-	DM, AVEC MELANC., UP	-	2,7	27,7
18	M	29	70	26	-	-	DM, AVEC MELANC., UP	-	21,6	1,0
19	F	36	49	35	-	-	DM, SANS MELANC., UP	-	8,0	12,8
20	M	37	87	29	-	-	DM, AVEC MELANC., UP	-	28,4	0,8
21	M	34	84	28	-	-	DM, SANS MELANC., UP	-	32,0	2,5
22	M	36	74	30	-	-	DM, SANS MELANC., UP	-	6,4	0,5
23	M	41	88	23	-	-	DM, SANS MELANC., UP	-	14,0	0,2
24	M	45	103	18	-	-	DM, SANS MELANC., UP	-	20,8	3,4
25	F	42	52	21	-	-	DM, SANS MELANC., UP	-	36,9	12,7
26	F	44	52	25	-	-	DM, AVEC MELANC., UP	-	17,4	2,8
27	M	48	72	24	-	-	DM, SANS MELANC., UP	-	12,6	6,9
28	M	57	72	27	-	-	DM, SANS MELANC., UP	-	21,5	8,3
29	F	36	74	33	-	-	DM, SANS MELANC., UP	-	23,4	19,6
30	F	55	75	35	-	-	DM, AVEC MELANC., UP	-	13,0	8,9
moyen.	9M, 6F	39,6 9,07	72,6 14,5	26,5 5,4					17,45 10,28	8,28 8,15

DM = Dépression majeure; melanc. = mélancolie; UP = unipolaire; BP = bipolaire; ETS = temps en semaines entre la tentative de suicide et l'investigation neuroendocrinienne; nTS = nombre de tentatives de suicide; NV = non violente; V = violente.

La GH était mesurée par dosage radioimmunologique (Franchimont, 1968).

Analyse des données

Les réponses en GH après clonidine et apomorphine ont été évaluées à partir des valeurs des pics de GH suivant l'injection. Les corrélations entre les valeurs absolues et relatives (différences par rapport aux taux de base) étant très élevées ($r > 0,98$), seules les valeurs absolues sont rapportées ici. Les réponses en GH des patients avec et sans histoire de tentatives de suicide ont été comparées en utilisant l'analyse de variance (ANOVA). La comparaison des patients avec un antécédent de tentative de suicide violente et non-violente, de même que les mélancoliques et les non-mélancoliques a été réalisée en covariant pour l'âge et le poids. Nous avons également utilisé le coefficient de corrélation de Pearson.

Résultats

Test à l'apomorphine. La réponse moyenne en GH au test à l'apomorphine était significativement plus basse dans le groupe de patients déprimés avec une histoire de comportement suicidaire que dans le groupe sans antécédents de tentatives de suicide : $6,29 \pm 5,51$ ng/ml vs $17,45 \pm 10,28$ ng/ml, $F=4,30$, $df=3, 26$, $p=0,014$. Aucune différence n'existait entre les patients ayant tentés de se suicider par des moyens violents ($5,88 \pm 6,97$ ng/ml) et ceux ayant utilisés une méthode non-violente ($6,75 \pm 3,69$ ng/ml) ($F=1,07$, $df=3, 26$, $p=0,40$). Les réponses en GH n'étaient pas significativement différentes entre les mélancoliques et les non-mélancoliques ($F=0,04$, $df=3, 26$, $p=0,98$). Par ailleurs, les pics moyens de GH n'étaient pas corrélés avec les scores à l'échelle de dépression de Hamilton ($r = -0,065$, $p=0,72$).

Aucune corrélation n'apparaissait entre les pics de GH et le temps entre la tentative de suicide et l'investigation neuroendocrinienne ($r = -0,48$, $p=0,06$).

Test à la clonidine. Les patients avec des antécédents de tentatives de suicide avaient des réponses moyennes en GH après clonidine significativement plus basses que les sujets sans histoire de comportement suicidaire : $2,93 \pm 3,01$ ng/ml vs $8,28 \pm 8,15$ ng/ml, $F=3,63$, $df=3, 26$, $p=0,026$. Aucune différence de réponse en GH n'existait entre les patients avec une histoire de tentatives de suicide violentes ($2,52 \pm 3,10$ ng/ml) et les patients ayant tentés de se suicider avec des moyens non-violents ($3,4 \pm 3,08$ ng/ml) ($F=0,66$, $df=3, 11$, $p=0,59$). Les réponses en GH ne différaient pas entre les mélancoliques et les non-mélancoliques ($F=1,22$, $df=3, 26$, $p=0,32$). Par ailleurs, aucune corrélation n'apparaissait entre les valeurs moyennes de GH et les scores à l'échelle de dépression de Hamilton ($r = -0,004$, $p=0,98$).

Le temps entre la tentative de suicide et l'investigation neuroendocrinienne n'était pas corrélé avec les pics de GH ($r = -0,41$, $p=0,12$).

Discussion

Concernant l'apomorphine, les résultats de cette étude suggèrent une implication du système

dopaminergique dans le contrôle du comportement suicidaire. En effet, les patients avec une histoire de tentatives de suicide avaient une réponse en GH après apomorphine significativement plus basse que les patients sans antécédents suicidaires. Cette observation suggère qu'une hyposensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 pourrait être en relation avec le comportement suicidaire. L'absence de corrélation entre les réponses en GH après apomorphine et le temps entre la tentative de suicide et l'investigation suggère que le test à l'apomorphine pourrait être considéré comme un "marqueur trait" du comportement suicidaire. Cependant, ces résultats devraient être confirmés en comparant 2 groupes de patients avec ou sans tentative de suicide récente.

Aucune différence statistiquement significative n'était présente entre les patients avec tentatives de suicide violentes et non-violentes. Cependant, notre échantillon est trop réduit pour exclure un rôle particulier du système dopaminergique dans le type de tentative de suicide.

Nos résultats sont en accord avec d'autres études évaluant l'activité dopaminergique par la mesure des métabolites de la dopamine dans le LCR, et en particulier des taux de HVA. En effet, Traskman et al. (1981) ont trouvé des concentrations significativement plus basses de HVA dans le LCR chez les patients avec une histoire de tentatives de suicide violentes ou non-violentes que chez les sujets normaux. Montgomery et Montgomery (1982) et Agren (1983) ont également montré une relation très significative entre des taux bas de HVA dans le LCR et le comportement suicidaire, et une corrélation plus faible avec les concentrations de 5-HIAA dans le LCR. Récemment, Roy et al. (1986) ont fourni des éléments supplémentaires supportant l'hypothèse que des taux bas de HVA dans le LCR pourraient être un indice prédictif du suicide plus fiable que des taux bas de 5-HIAA. Cependant, ces 3 dernières études n'incluaient pas de patients contrôles non-déprimés. Or, dans leur étude, Traskman et al. (1981) ont observé un taux plus bas de HVA dans le LCR dans le groupe déprimé que dans le groupe non-déprimé, et ont suggéré qu'une concentration basse de HVA dans le LCR pourrait être plus un marqueur diagnostique de la maladie dépressive qu'un prédicteur biologique du comportement suicidaire. En effet, de nombreux arguments tendent à impliquer la dopamine dans la pathophysiologie de la dépression (Willner 1985). Van Praag et Korf (1971) ont mis en évidence une corrélation entre les taux bas de HVA dans le LCR et la dépression ralentie en comparant 2 groupes de patients déprimés avec et sans ralentissement moteur et manque d'initiative. Notre groupe a précédemment confirmé le rôle de la dopamine dans la dépression en montrant une réponse déficitaire en GH après apomorphine chez les patients déprimés endogènes (Ansseau et al. 1988).

Cependant, dans cette étude, nous n'avons pas mesuré l'activité psychomotrice.

Après clonidine, les patients avec des antécédents de tentative de suicide présentaient une réponse en GH significativement plus faible que les patients sans histoire de comportement suicidaire. Ces résultats supportent l'hypothèse d'une participation du système noradrénergique, et en particulier d'une hyposensibilité des récepteurs alpha-2-adrénergiques dans le contrôle du comportement suicidaire chez les patients déprimés. Par ailleurs, l'absence de corrélation entre les réponses en GH et le temps entre la tentative de suicide et l'investigation supporte le fait que le test à la clonidine pourrait être un "marqueur trait" du comportement suicidaire. Cette observation est compatible avec des rapports préalables considérant une réponse déficitaire en GH après clonidine comme indice de plus grande vulnérabilité pour la dépression endogène (Siever et Uhde, 1984 ; Checkley et al., 1984 ; Hoehe et al., 1986 ; Siever et al., 1986 ; Ansseau et al., 1987 ; Mitchell et al., 1988).

Nos résultats sont en accord avec des études préalables montrant une tendance à la diminution de l'activité noradrénergique chez les déprimés avec une histoire de comportement suicidaire. En 1982, Ostroff et al. ont mis en évidence une diminution du rapport noradrénaline sur adrénaline dans des urines de 24 heures chez 3 patients déprimés avec une histoire de tentative de suicide sévères comparés aux sujets contrôle déprimés sans antécédents suicidaires. Secunda et al. (1986) ont rapporté des taux bas MHPG plasmatique et urinaire chez les patients avec une histoire de comportement suicidaire comparés aux contrôles. On retrouve une tendance identique pour les concentrations de MHPG dans le LCR, mais uniquement chez les bipolaires (Secunda et al. 1986). Agren (1980) a montré une corrélation négative entre les taux de MHPG dans le LCR et des mesures de tendances suicidaires chez des patients déprimés. Cependant, tous ces résultats n'ont pas été confirmés dans une étude récente de Roy et al. (1989) qui n'ont pas mis en évidence de relation entre des indices de l'activité noradrénergique dans le LCR, les urines ou le plasma et l'histoire de tentative de suicide. En fait, mesurent une diminution généralisée de l'activité noradrénergique. Dans cette étude, nous évaluons spécifiquement la sensibilité des récepteurs alpha-2-adrénergiques post-synaptiques au niveau de l'axe hypothalamo-pituitaire.

Aucune différence dans les réponses en GH n'existait entre les patients avec tentatives de suicide violentes et non-violentes suggérant qu'une perturbation de la sensibilité des récepteurs alpha-2-adrénergiques n'est pas liée à un comportement d'autoagression impulsive. Cette observation est partiellement en contradiction avec un rapport récent de Coccaro et al. (1991) qui ont trouvé une corrélation positive entre les réponses en GH après clonidine et la sous-échelle "irritabilité" du questionnaire d'hostilité de Buss-Durkee chez des patients avec un trouble de personnalité et les volontaires sains. Ici, chez des patients déprimés, une hyposensibilité des récepteurs alpha-2-

adrénergiques semble liée plus à la tendance suicidaire en temps que telle qu'à un trouble de la régulation du comportement agressif.

Une limitation de cette étude est la période de sevrage médicamenteux de 2 semaines qui pourrait être insuffisante. En effet, plusieurs rapports ont suggéré que les antidépresseurs tricycliques peuvent perturber la réponse en GH après clonidine pendant des périodes supérieures à 3

semaines suivant leur interruption (Corn et al. 1984 ; Schittecatte et al. 1989). Par ailleurs, notre échantillon comprenait à la fois des déprimés endogènes et non-endogènes. Il serait ainsi intéressant d'investiguer la réponse en GH après clonidine et apomorphine chez des patients non-déprimés avec une histoire de tentative de suicide.

En conclusion, cette étude suggère que les tests

à la clonidine et à l'apomorphine pourraient être considérés comme des marqueurs biologiques du comportement suicidaire. Ces résultats doivent être confirmés sur des échantillons plus larges. En outre, des études longitudinales sont nécessaires de manière à déterminer si une hyposensibilité persistante des récepteurs alpha-adrénergiques et dopaminergiques pourraient représenter un facteur prédictif du suicide.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGREN H. - Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlating with monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid : II. *Suicide Psychiat. Res.*, 1980, 3 : 225-236
2. AGREN H. - Life at risk : Markers of suicidality in depression *Psychiat. Dev.*, 1983, 1 : 87-104.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed, revised 1987, APA., Washington DC,
4. ANSSEAU M., SCHEYVAERTS M, DOUMONT A, POIRRIER R, LEGROS J.-J, FRANCK G. - Concurrent use of REM latency, dexamethasone suppression, clonidine and apomorphine tests as biological markers of endogenous depression : A pilot study *Psychiat. Res.*, 1984, 12 : 261-272
5. ANSSEAU M., VON FRENCKELL R., CERFONTAINE J.-L., PAPART P., FRANCK G., TIMSIT-BERTHIER M., GEENEN V., LEGROS J.-J. - Neuroendocrine evaluation of catecholaminergic neurotransmission in mania. *Psychiat. Res.*, 1987, 22 : 193-206
6. ANSSEAU M., VON FRENCKELL R., CERFONTAINE J.-L., PAPART P., FRANCK G., TIMSIT-BERTHIER M., GEENEN V., LEGROS J.-J. - Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression *Br. J. Psychiat.*, 1988, 153 : 65-71
7. ASBERG M., THOREN P., TRASKMAN-BENDZ L., BERTILSSON L., RINGBERGER V. - Serotonin depression : A biochemical subgroup within the affective disorders *Science*, 1976a, 191 : 478-480
8. ASBERG M., TRASKMAN L., THOREN P. - 5-HIAA in the cerebrospinal fluid : A biochemical suicide predictor *Arch. Gen. Psychiat.*, 1976b, 33 : 1193-1197
9. BANKI C.-M., ARATO M. - Amine metabolites and neuroendocrine response related to depression and suicide *J. aff. Disord.*, 1983, 5 : 223-232
10. BESKOW J., GOTTFRIES C., ROOS B., WINBLAD B. - Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain : Postmortem studies in a group of suicides and in a control group *Acta Psychiat. Scand.*, 1976, 53 : 7-20
11. BOYER P., DAVILA M., SCHAUB C., NASSIET J. - Growth hormone response to clonidine stimulation in depressive states Part I. *Psychiat. Psychobiol.*, 1986, 1 : 189-195
12. BROWN G.-L., GOODWIN F.-K., BALLENGER J.-C., GOYER P.-F., MAJOR L.-F. - Aggression in humans : correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiat. Res.*, 1979, 1 : 131-139
13. BROWN G.-L., EBERT M.-H., GOYER P.-F., JIMERSON D.-C., KLEIN W.-J., BUNNEY W.-E., GOODWIN F.-K. - Aggression, suicide, and serotonin : Relationship to CSF amine metabolites *Am. J. Psychiat.*, 1982, 139 : 741-746
14. CHARNEY D.-S., HENINGER G.-R., STERNBERG, D.-E., HAFSTAD K.-M., GIDDINGS S., LANDIS D.-H. - Adrenergic receptor sensitivity in depression : Effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects *Arch. Gen. Psychiat.*, 1982, 39 : 290-294
15. CHECKLEY S.-A., SLADE A.-P., SHUR E. - Growth hormone and other responses to clonidine in patients with endogenous depression *Br. J. Psychiat.*, 1981, 138 : 51-55
16. CHECKLEY S.-A., GLASS I.-B., THOMPSON C., CORN T., ROBINSON P. - The GH response to clonidine in endogenous as compared with reactive depression *Psychol. Med.*, 1984, 14 : 773-777
17. COCCARO E.-F., LAWRENCE T., TRESTMAN R., GABRIEL S., KLAR H.-M., SIEVERL.-J. - Growth hormone responses to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and healthy volunteers *Psychiat. Res.*, 1991, 39 : 129-139
18. CORNT., THOMPSON C., CHECKLEY S.-A. - Effects of desipramine treatment upon central adrenoceptor function in normal subjects *Br. J. Psychiat.*, 1984, 145 : 139-145
19. FRANCHIMONT P. - Le dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance humaine *Cahiers Médicaux Lyonnais*, 1968, 44 : 887-898
20. HAMILTON M. - A rating scale for depression *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1960, 23 : 56-62
21. HOEHE M., VALIDOG., MATUSSEKN. - Growth hormone response to clonidine in endogenous depressive patients : Evidence for a trait marker in depression. In : SHAGASS C., JOSIASSEN R.-C., BRIDGER W.H., WEISS K.-S., STOFF D., SIMPSON G.-M., eds. *Biological Psychiatry 1985* (p.7862) 1986, Elsevier, New York
22. LAAKMANN G. - Psychopharmacoendocrinology and depression research 1990, Springer-Verlag, Berlin
23. LAL S., MARTIN J.-B. - Neuroanatomy and neuropharmacological regulation of neuroendocrine function. In *Handbook of Biological Psychiatry - Part III. Brain Mechanisms and Abnormal Behavior. Genetics and neuroendocrinology* (eds H.-M. VAN PRAAG, M.-H. LADER, O.-J. RAFAELSEN, E.-J. SACHAR) 1980, Marcel Dekker, New York
24. MANN J.-J., MC BRIDE P.-A., STANLEY M. - Postmortem monoamine receptor and enzyme studies in suicide *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1986, 487 : 114-121
25. MANN J.-J., STANLEY M., MC BRIDE A., MC EWEN B. - Increased serotonin 2 and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims *Arch. Gen. Psychiat.*, 1986, 43 : 954-959
26. MATUSSEK N., ACKENHEIL M., HIPPIUS H., MULLER F., SCHRODER H.-T., SCHULTES H., WASILEWSKI B. - Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls *Psychiat. Res.*, 1980, 2 : 25-36.
27. MELTZER H.-Y., ARORA R.-C. - Platelet markers of suicidality *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1986, 487 : 271-280.
28. MITCHELL P.-B., BEARN J.-A., CORN T.-H., CHECKLEY S.-A. - Growth hormone response to clonidine after recovery in patients with endogenous depression *Br. J. Psychiat.*, 1988, 152 : 34-38
29. MONTGOMERY S.-A., MONTGOMERY D. - Pharmacological prevention of suicidal behavior *J. Aff. Disord.*, 1982, 4 : 291-298
30. NINAN P.-T., VAN KAMMEN D.-P., SCHEININ M., LINNOLA M., BUNNEY W.-E JR, GOODWIN F.-K. - CSF 5-Hydroxyindolacetic acid levels in suicidal schizophrenic patients *Am. J. Psychiat.*, 1984, 141 : 566-569
31. OSTROFF R., GILLER E., BONESE K., EBERSOLE E., HARKNESS L., MASON J. - Neuroendocrine risk factors of suicidal behavior *Am. J. Psychiat.*, 1982, 139 : 1323-1325
32. ROY A., AGREN A., PICKARD D., LINNOLA M., DORAN A., CUTLER N., PAUL S. - Reduced CSF concentrations of homovanillic acid and homovanillic acid to 5-hydroxyindolacetic acid ratios in depressed patients : Relationship to suicidal behavior and dexamethasone nonsuppression *Am. J. Psychiat.*, 1986, 143 : 1539-1545
33. ROY A., PICKARD D., DE JONG J., KAROUM F., LINNOLA M. - Suicidal behavior in depression : Relationship to noradrenergic function *Biol. Psychiat.*, 1989, 25 : 341-350
34. SCHITTECATTE M., CHARLES G, MACHOWSKI R. WILMOTTE J. - Tricyclic wash-out and growth hormone response to clonidine *Br. J. Psychiat.*, 1989, 154 : 858-863
35. SECUNDA S., CROSS C., KOSLOW S., KATZ M., KOCSIS J., MAAS J., LANDIS H. - Biochemistry and suicidal behavior in depressed patients *Biol. Psychiat.*, 1986, 21 : 756-767

36. SIEVERL J., UHDET. W., SIBERMANE K., JIMERSON D.-C., ALOI J.-A., POST R.-M., MURPHY D.-L. - Growth hormone response to clonidine as a probe of noradrenergic receptor responsiveness in affective disorder patients and controls. *Psychiat. Res.*, 1982, 6 : 171-183
37. SIEVERL J., UHDE T.-W. - New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression : Effects of the alpha-2-adrenergic agonist clonidine *Biol. Psychiat.*, 1984, 19 : 131-156
38. SIEVERL J., COCCAROE F., ADAN F., BENJAMINE., DAVIS K.L. - The growth hormone response to clonidine in acute and remitted affective disorder patients. In SHAGASS C., JOSIASSEN R.-C., BRIDGER W.-H., WEISS K.-S., STOFF D., SIMPSON G.-M., eds. *Biological Psychiatry 1985* (p.791) 1986, Elsevier, New York.
39. TRASKMAN L., ASBERG M., BERTILSSON L., SJOSTRAND L. - Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior *Arch. Gen. Psychiat.*, 1981, 38 : 631-636
40. TULANDI T., LAL S., GUYDA H. - Effect of estrogen on the growth hormone response to the alpha-adrenergic agonist clonidine in women with menopausal flushing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 65 : 6-10
41. VAN PRAAG H.-M., KORF - Retarded depression and the dopamine metabolism *Psychopharmacology*, 1971, 19 : 199-203
42. VAN PRAAG HM. - Depression, suicide and metabolism of serotonin in the brain *J. Aff. Disord.*, 1982, 4 : 275-290
43. VAN PRAAG HM. - CSF 5-HIAA and suicide in nondepressed schizophrenics (letter) *The Lancet*, 1983, 2 : 977-978
44. WILLNER P. - Depression : a Psychobiological synthesis 1985, Wiley, New York
45. ZANKOM., BIEGONA. - Increased beta-adrenergic receptor binding in human frontal cortex of suicide victims. Abstracts of the 13th Annual Meeting of the society for Neuroscience, 1983, Boston, MA, abstr 210.5.

**Summary : NEUROENDOCRINE ASSESSMENT OF CATECHOLAMINERGIC FUNCTION
IN SUICIDAL BEHAVIOR**

The current main neurochemical theories of the biological correlates of suicidal behavior principally involve the serotonergic system. Few data are available about the possible role of the catecholaminergic (noradrenergic and dopaminergic) function. In the present study we assessed the growth hormone (GH) response to clonidine, a selective alpha-2 - adrenergic agonist, and apomorphine, a dopaminergic agonist, in 15 DSM-III-R major depressive inpatients with a history of suicide attempts, compared to 15 age - and gender-matched major depressive inpatients without history of suicidal behavior. The two groups differed significantly in the GH peak response : after clonidine (mean ± SD), 2.93 ± 3.01 ng/ml in suicide attempters; and 8.28 ± 8.15 ng/ml in patients without history of suicide attempts ; after apomorphine 6.29 ± 5.51 ng/ml and 17.45 ± 10.28 ng/ml, respectively. These results suggest that a blunted GH response to clonidine or to apomorphine could be biological correlates of suicidal behavior.

Keywords : *Suicidal behavior - Depression - Dopamine - Noradrenaline - Biological markers.*