

2m11.2863.5

Université de Montréal

Activation de l'adénylate cyclase dans le cortex frontal de victimes de suicide et
alcooliques

par

P. Adolfo Sequeira

Programme de Sciences Biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en Sciences Biomédicales

décembre, 2000

© P. Adolfo Sequeira, 2000



W

4

U58

2001

V.070

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Activation de l'adénylate cyclase dans le cortex frontal de victimes de suicide et
d'alcooliques

présenté par :

P. Adolfo Sequeira

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur	Pierre-Paul Rompré
----------------------	--------------------

Directrice de recherche	Karen Dewar
-------------------------	-------------

Membre du jury	Richard Brière
----------------	----------------

Mémoire accepté le :

TABLE DE MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS	v
RÉMERCIEMENTS	vii
SOMMAIRE	viii
CHAPITRE PREMIER : INTRODUCTION	1
1. Quelques données épidémiologiques	1
2. Désordres psychiatriques et suicide	4
2.1 Troubles de l'humeur et de la personnalité dans le suicide	6
2.2 L'abus et la dépendance aux drogues et à l'alcool	8
CHAPITRE 2 : NEUROBIOLOGIE DU SUICIDE	11
1. Monoamines	12
1.1 Sérotonine	12
1.2 Catécholamines	16
2. Hypothèse de l'axe HHS	21
3. Adénylate cyclase	23

3.1. Implications des systèmes seconds messagers dans le suicide et les troubles associés	27
CHAPITRE 3 : PROBLÉMATIQUE	34
CHAPITRE 4: MATÉRIEL ET MÉTHODES	39
1. Sujets	39
2. Préparation des membranes	40
3. Mesure de l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase	41
4. Effets de la forskoline, du GTP γ S et de la 5-Me-O-T	45
5. Analyse statistique	46
6. Dosage des protéines	47
CHAPITRE 5 : RÉSULTATS	48
1. effets de la forskoline et du GTP γ S	49
2. Effets de la 5-Me-O-T	54
3. Concentrations subsaturantes de GTP γ S	58

CHAPITRE 6 : DISCUSSION	64
1. Activité de la sous-unité catalytique de l'enzyme et couplage avec les protéines G hétérotrimériques	64
2. Couplage entre les récepteurs sérotoninergiques et l'adénylate cyclase : effets de la 5-Me-O-T	66
3. Couplage de l'adénylate avec les protéines G : effet de concentrations subsaturantes de GTP γ S	68
4. Effet de l'alcool sur l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase	69
CHAPITRE 7: CONCLUSION	74
LISTE DES RÉFÉRENCES	76
ANNEXES	92

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS

µg	microgramme
µl	microlitre
µM	micromole par litre
5-HT	5-hydroxytryptamine sérotonine
5-Me-O-T	5-Methoxytryptamine
AMPC	adénosine monophosphate cyclique
ATP	adénosine triphosphate
BSA	bovine serum albumin
CPM	coups par minute
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition - Revised)
EGTA	acide éthylène glycotétraacétique
g	gramme
<i>g</i>	accélération gravitationnelle (9.81 m/s ²)
GDP	guanosine diphosphate
GTP	guanosine triphosphate
GTPγS	guanosine-5'-O-(3-thiotriphosphate)
h	heure
HHS	Hypothalamo-Hypophysaire-Surrénaléen

IBMX	isobuthyl méthylxanthine
IgG	immunoglobuline de type G
LCR	liquide céphalo-rachidien
m	mètre
M	mole par litre
MAOI	inhibiteur de la monoamine oxydase
mg	milligramme
MHPG	3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol
min	minute
ml	millilitre
mmol	millimole
mM	millimole par litre
P	probabilité statistique
PET	positron emission tomography
pmol	picomole
r	coefficient de régression linéaire
s	seconde
SSRI	inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
t	temps
TCA	antidépresseurs tricycliques
TH	tyrosine hydroxylase

REMERCIEMENTS

À mes parents et amis pour m'avoir enduré pendant tout ce temps, à mon superviseur Karen et à Tonino pour m'avoir montré la voie à suivre,

SOMMAIRE

Le suicide a connu une augmentation énorme depuis les années 60. Plusieurs hypothèses pointent vers une implication de certains neuromodulateurs dans la dépression et les comportements suicidaires. Or, dans deux études récentes il a été constaté que l'activité de l'adénylate cyclase, une enzyme impliquée dans la transduction du signal, avait tendance à être plus faible dans le cortex frontal de victimes de suicide. L'objectif de cette étude était de déterminer si l'activation cette enzyme à différents niveaux, est altérée chez les suicidés par rapport à des sujets témoins. L'activité de l'adénylate cyclase a été mesurée sous des conditions basales, suite à la stimulation par la forskoline, le GTP γ S et la 5-Me-O-T dans le cortex frontal (BA 8,9) de victimes suicides et de témoins. Aucune différence significative n'a été observée entre les suicidés et les témoins en ce qui concerne l'activation de l'enzyme. Une différence significative est par contre observée pour ce qui est de l'activation de l'enzyme avec plusieurs concentrations de GTP γ S, entre les alcooliques et les autres. Ainsi, la dépendance à l'alcool et peut-être même le taux d'alcool dans le sang, exerce une influence très importante sur l'enzyme en potentialisant l'activation de cette dernière par les protéines Gs. En conclusion, les concentrations subsaturantes font mieux ressortir les différences entre les différents groupes en ce qui concerne l'activation de l'adénylate cyclase et l'alcoolisme semble être un facteur déterminant lorsqu'il s'agit d'en mesurer son activité.

CHAPITRE PREMIER : INTRODUCTION

1. Quelques données épidémiologiques

Bien que le suicide soit une réalité dans bon nombre de sociétés depuis fort longtemps, il a pris des proportions très inquiétantes dans certains pays industrialisés. Au Canada, les taux de suicide sont particulièrement élevés dans les régions où des populations autochtones sont prédominantes, comme dans le Yukon (Figure 1). Dans ces populations la consommation d'alcool, ou de drogues et la dépression sont très courantes (Gouvernement du Québec, 1998). Parmi les régions et provinces du Canada, le Québec présente le troisième taux de suicide après le Yukon et les Territoires du Nord Ouest (T.N.O.).

Au Québec, c'est la progression du taux de suicide qui est particulièrement inquiétante. En effet, au cours des trois dernières décennies, le taux de suicide a presque quadruplé passant de 5 en 1960 à 19.5 suicides/100 000 habitants en 1995 (Figure 2). Cette augmentation est particulièrement marquée chez les hommes. En 1995 par exemple, 80% des suicides ont été commis par des hommes. Chez ces derniers, le taux de suicide est passé de 7.6 en 1960 à 31.3/100 000 habitants en 1995 (Gouvernement du Québec, 1998).

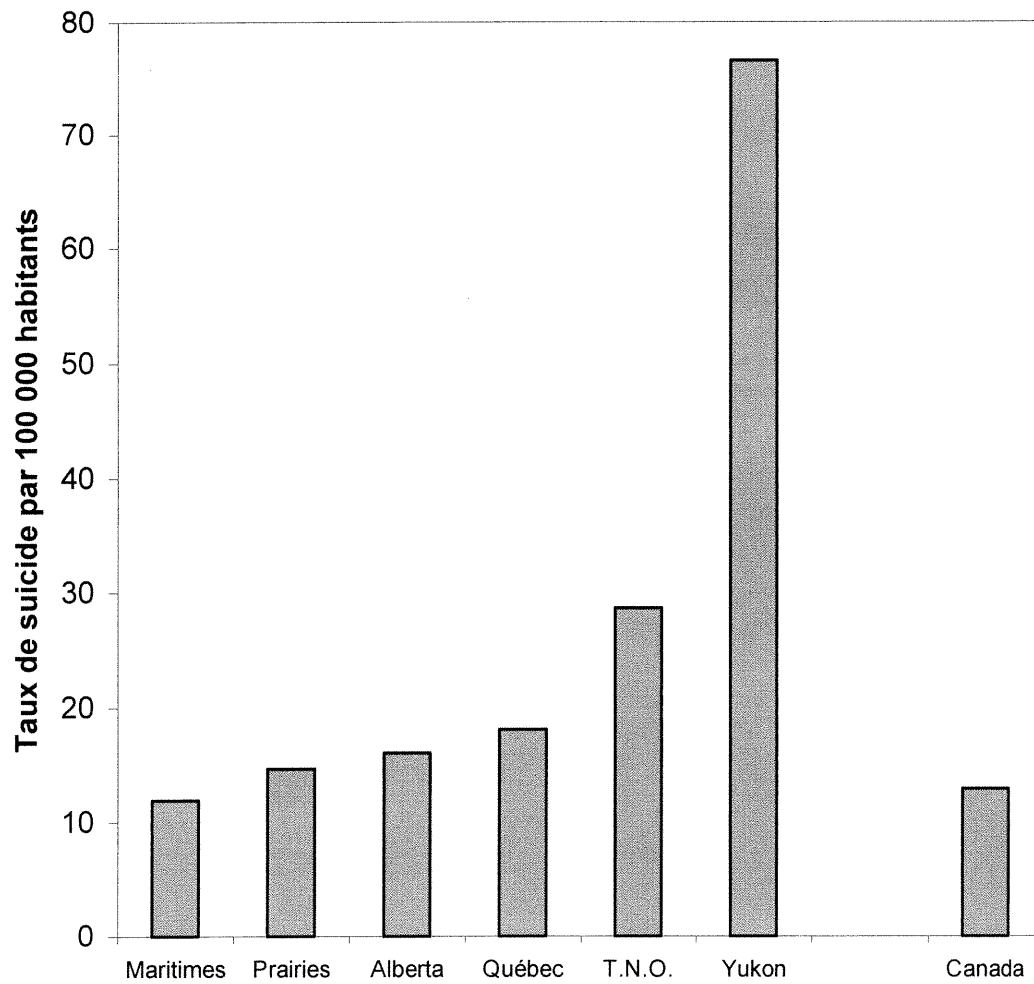


Figure 1. Représentation graphique du taux de suicide par 100 000 habitants au Canada par province ou région.

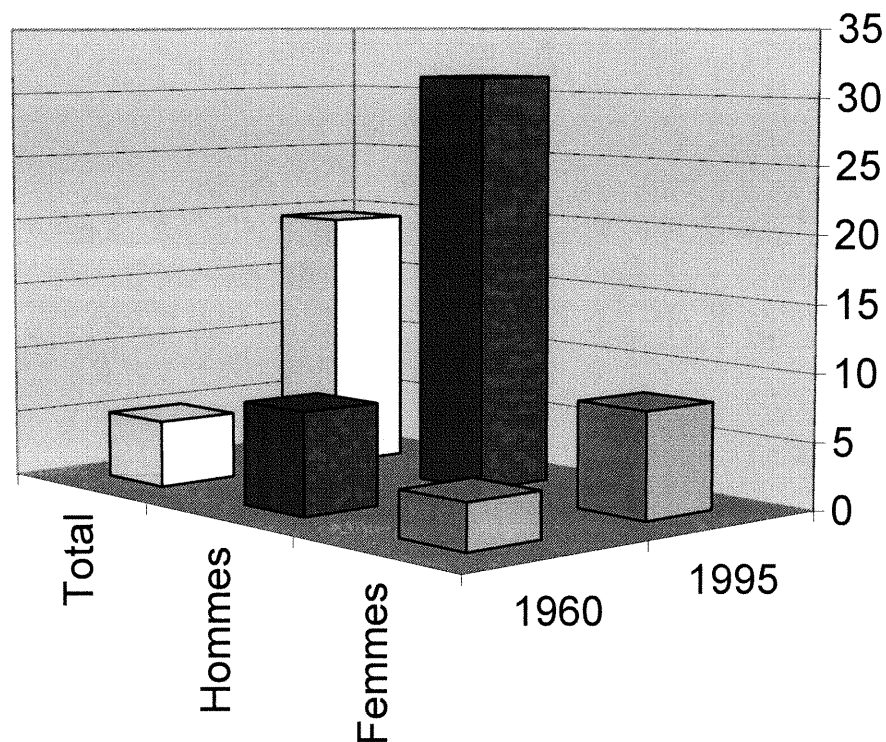


Figure 2. Représentation graphique de la progression du taux de suicide par 100 000 habitants au Québec entre 1960 et 1995.

Chez les femmes cette augmentation est moins importante mais pas moins alarmante. Chez ces dernières, le taux de suicide est passé de 3.4 à 7.9 suicides/100 000 habitants pendant la même période (Figure 2). Il faut noter cependant que les femmes font plus de tentatives de suicide que les hommes. En effet, 5% de femmes font une tentative de suicide au cours de leur vie, contre 3% d'hommes. Ces derniers utilisent néanmoins des moyens plus violents pour se suicider. Les femmes utilisent trois fois plus souvent l'empoisonnement dans leurs tentatives de suicide, tandis que

les hommes utilisent trois fois plus souvent les armes à feu (Gouvernement du Québec, 1998).

Fait à remarquer, au Québec, le suicide représente la première cause de mortalité chez les jeunes hommes âgés de 15 à 29 ans. Aussi, dans le groupe d'âge situé entre 20 et 24 ans, le taux de suicide est particulièrement alarmant se situant à plus de 45 suicides pour 100 000 personnes, comparativement à 6,9 chez les femmes du même groupe d'âge.

2. Désordres psychiatriques et suicide

Les études effectuées sur le phénomène du suicide pendant les trois dernières décennies ont établi une relation étroite entre certains désordres psychiatriques et les comportements suicidaires. La méthode de l'autopsie psychologique, utilisée également dans le cadre de cette étude, a servi d'outil diagnostique pour déterminer cette relation (Kelly et Mann, 1996). Lorsqu'il s'agit de recueillir des données concernant les comportements suicidaires et leurs troubles associés, la qualité de l'information dont on dispose pour poser un diagnostic a une importance capitale. Des données incorrectes lors des interviews psychiatriques peuvent mener à une large proportion de faux-positifs ou des faux-négatifs (Barber et al. 2001) et ainsi biaiser les diagnostics.

Récemment, des chercheurs ont émis l'hypothèse que la maladie psychiatrique est une condition nécessaire, même si insuffisante, au suicide complété (Mann *et al.*, 1999). Ce lien étroit entre les désordres psychiatriques et le suicide fait en sorte qu'il est essentiel de poser un diagnostic fiable. La méthode d'autopsie psychologique utilisée dans cette étude a déjà fait ses preuves. En effet, Kelly et Mann en 1996 ont démontré sa validité et sa fiabilité comparativement à des diagnostics *ante-mortem*.

L'autopsie psychologique consiste en une reconstitution du type de vie et de la personnalité du décédé avec des détails sur les circonstances, les comportements et événements qui ont mené à la mort de l'individu (Lesage *et al.*, 1994). Cette méthode est évidemment d'une grande importance pour l'établissement des facteurs de risque associés avec le suicide puisqu'il est impossible de poser un diagnostic autrement. Elle a entre autres servi à établir que, dans environ 90% des cas, les suicidés souffrent d'une maladie psychiatrique au moment de leur décès (Barraclough *et al.*, 1974; Goldstein *et al.*, 1991; Miles, 1977). Dans une étude plus récente, à l'aide de cette méthode Kessler *et al.* (1999) ont rapporté que tous les diagnostics établis selon les critères du *DSM-III-R*, représentaient des facteurs de risque significatifs pour le suicide.

2.1 Troubles de l'humeur et de la personnalité dans le suicide

L'anxiété, la dépression et la maladie bipolaire font partie des troubles de l'humeur. Ces désordres, caractérisés par des altérations extrêmes ou prolongées de l'humeur, constituent des facteurs de risque importants de suicide.

Des nombreuses études basées sur la méthode de l'autopsie psychologique ont démontré un lien très étroit entre la dépression et le suicide. Au Québec par exemple, une étude menée auprès de jeunes de 18 à 35 ans a démontré que les suicidés présentaient des taux de dépression beaucoup plus élevés (40%) comparativement à des sujets témoins (5%) (Lesage *et al.*, 1994). Barraclough *et al.* (1974) avaient également rapporté par le passé que plus de 50% des suicidés souffraient lors de leur décès d'une dépression majeure. De plus, le risque à vie de suicide chez les sujets dépressifs varie de 15% (Jamison, 1986 ; (Guze and Robins 1970)) à presque 19% (Goodwin and Jamison 1990) selon les études. Dans ce groupe, le taux de suicide se maintient avec le temps malgré le développement de médicaments antidépresseurs plus efficaces tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (SSRI). En fait, l'avènement de ces nouveaux antidépresseurs a eu peu, voire pas d'impact sur les taux de suicide qui ne cessent de croître depuis les années 60 (Oquendo *et al.*, 1999).

La maladie bipolaire est un autre trouble de l'humeur très souvent associée aux comportements suicidaires. Des études épidémiologiques ont démontré que 29% des patients bipolaires admettent avoir tenté de s'enlever la vie (Chen et Dilsaver, 1996). Le risque à vie de suicide correspond cependant tout à celui observé chez les dépressifs c'est-à-dire autour de 15% (Jamison, 1986 ; Guze and Robins 1970) à presque 19% (Goodwin and Jamison 1990) selon les études. La maladie bipolaire se caractérise principalement par des phases dépressives et de phases de manie qui se succèdent à des intervalles plus ou moins longs. Les tentatives de suicide semblent cependant surtout être associées aux épisodes de dépression (Oquendo *et al.*, 2000). En effet, dans cette étude les patients bipolaires ayant fait des tentatives de suicide étaient, lors de ces tentatives, le plus souvent dans une phase de dépression ou une phase mixte et de plus ils avaient eu plus du double d'épisodes de dépression au cours de leur vie.

Les troubles de la personnalité limite sont souvent aussi observés chez les suicidés (Lesage *et al.* 1994; Soloff *et al.*, 2000; Soloff *et al.*, 1994). Le risque à vie de suicide chez les sujets souffrant de ces troubles s'élève de 3% à 9.5%, s'approchant même du risque à vie chez les dépressifs (Stone, 1989). Il est à noter que la comorbidité des troubles de la personnalité limite et dépression majeure est très souvent observée chez un même sujet. Cette comorbidité est associée avec une augmentation du nombre et de la gravité des tentatives de suicide (Soloff *et al.*, 2000).

Même s'il est clair qu'il existe un lien étroit entre les maladies affectives et le suicide, récemment deux nouvelles études ont démontré que les risques à vie de suicide ont été surévalués dans les études initiales. Cette surévaluation est due notamment à des considérations méthodologiques concernant le diagnostic des troubles affectifs et la représentation excessive des jeunes parmi les suicidés dans les premières études. Ainsi, les risques de suicide chez les personnes souffrant de troubles affectifs seraient plutôt de 4 à 6% selon les études (Bostwick and Pankratz 2000 ; (Inskip et al. 1998).

2.2 L'abus et la dépendance aux drogues et à l'alcool

L'abus et la dépendance à l'alcool et aux autres substances psychoactives ont souvent été associé aux des comportements suicidaires. Ainsi, l'abus de ces substances est fortement relié aux idées suicidaires, aux tentatives de suicide (Berman et Schwartz, 1990; Deykin et Buka, 1994; Beautrais *et al.*, 1996) et aux suicides complétés (Brent *et al.*, 1988; Allebeck et Allgulander, 1990; Shaffer *et al.*, 1996). D'ailleurs, parmi tous les diagnostics psychiatriques, ceux qui ont le plus souvent été associés au suicide sont la dépression et l'alcoolisme (Cornelius *et al.*, 1995; Fawcett *et al.*, 1897; Fawcett *et al.*, 1990). Le risque à vie de suicide chez les alcooliques varie de 10 à 17% selon les études et la population étudiée (Frances, Franklin et

Flavin, 1986). De plus, la comorbidité des troubles de l'humeur avec l'abus de substances semble être un facteur aggravant de risque de suicide. Ainsi, le diagnostic le plus souvent posé chez le suicidé alcoolique est celui de trouble de l'humeur (Whitters, Cadoret et Widmer, 1985; Hesselbrock *et al.*, 1988). Par ailleurs, Hesselbrock *et al.* en 1988 ont rapporté que 63% des hommes souffrant d'alcoolisme et ayant commis l'acte de suicide présentaient également un diagnostic de trouble de l'humeur.

Récemment, Waller, Lyons et Costantini-Ferrando (1999), ont étudié l'effet des troubles de l'humeur et de l'abus d'alcool sur l'idéation et les tentatives de suicide. Dans cette étude le risque de suicide ne semblait pas différer entre les types de trouble de l'humeur (dépression majeure, maladie bipolaire). Quant à la comorbidité des troubles de l'humeur et de l'abus d'alcool, elle augmente les probabilités d'avoir des idées suicidaires et de commettre des tentatives de suicide. Ces études ne parviennent cependant pas à établir clairement dans quelle mesure la comorbidité des troubles de l'humeur et l'alcoolisme influence le risque de suicide.

En somme, il est évident que diverses conditions, tant sur le plan de la santé mentale qu'en relation avec les conditions socio-économiques, contribuent au risque de suicide. Dans une étude récente étalée sur plus de 20 ans, le risque de suicide a été évalué en fonction la satisfaction de vivre (*life satisfaction*) d'après les réponses

fournies à travers des questionnaires auto-administrés. Ce type de approche a l'avantage de refléter à la fois la santé mentale et générale des individus et leur appréciation de leur place dans la société par rapport à leurs accomplissements. Ainsi, il a été constaté qu'il y a une association entre cette appréciation globale de santé et de bien être et le suicide (Koivumaa-Honkanen et al. 2001).

CHAPITRE 2 : NEUROBIOLOGIE DU SUICIDE

La communication entre les neurones se fait au niveau des synapses. Les effets thérapeutiques des médicaments psychotropes, les causes des troubles mentaux, les bases neuronales de l'apprentissage et de la mémoire et toutes les autres fonctions du système nerveux, ne peuvent être comprises sans tenir compte du phénomène de la transmission synaptique. Des études récentes suggèrent notamment que les bases neurobiologiques de divers troubles psychiatriques associés aux comportements suicidaires se trouvent justement au niveau des synapses (Duman et al. 1997). Dans cette section un bref aperçu des neurotransmetteurs et des systèmes seconds messagers sera présenté, accompagné des principales hypothèses les concernant dans la neurobiologie du suicide.

La plupart des neurotransmetteurs se rattachent à une des trois catégories chimiques suivantes: les acides aminés, les amines, les peptides. Les amines ou bioamines occupent une place de choix dans les théories actuelles sur les bases biologiques de certains troubles psychiatriques. En effet leur neurotransmission semble être altérée dans divers troubles associés aux comportements suicidaires et dans les comportements suicidaires eux-mêmes. Les bioamines, se divisent en catécholamines (dopamine, adrénaline et noradrénaline) et indoléamines (sérotonine).

1. Monoamines

Rappelons que des études utilisant la méthode d'autopsie psychologique ont indiqué que 90% des victimes de suicide présentaient des troubles psychiatriques (Barraclough et al., 1974 ; Goldstein et al., 1991; Kessler *et al.* 1999), en particulier des troubles de l'humeur (dépression majeure, maladie bipolaire). Dans le cadre de ce mémoire, un résumé de la littérature sur l'implication des monoamines dans les troubles de l'humeur sera présenté en ne rapportant que les découvertes les plus importantes.

1.1 Catécholamines

Les catécholamines sont synthétisées à partir de l'acide aminé tyrosine. La terminaison de l'action des catécholamines dans la synapse se fait principalement par recapture (*uptake* en anglais) grâce à des transporteurs spécifiques dans les terminaisons axoniques. Une fois recaptées, les catécholamines peuvent également être dégradées par les monoamines oxydases (MAO). Une autre classe d'antidépresseurs, les inhibiteurs des monoamines oxydases (MAOI: *monamine oxydase inhibitors*), agit à ce niveau en inhibant l'action de ces enzymes. Les antidépresseurs de la famille des tricycliques se lient et inhibent les transporteurs

présynaptiques noradrénergiques entre autres, ce qui a pour effet de prolonger la disponibilité de la noradrénaline dans la fente synaptique.

Avant l'arrivée des SSRI, les antidépresseurs tricycliques (TCA), étaient utilisés très largement pour le traitement de la dépression. Le fait que les TCA augmentent principalement la transmission noradrénergique (Frazer 2000), a constitué la première évidence qu'un déficit en amines biogènes puisse être impliqué dans la pathophysiologie de la dépression (Schildkraut, 1965). Cependant, à des nombreuses reprises, les études sur la neurotransmission catécholaminergique dans la dépression ont donné des résultats équivoques (Lerner *et al.*, 1978; Halaris et DeMet, 1979; Caldecott-Hazard *et al.*, 1991). De plus, à cause de la convaincante efficacité des SSRI pour le traitement de la dépression, la recherche a, au cours des dernières années, d'avantage été orientée vers la sérotonine.

La noradrénaline est une catécholamine souvent associée à la dépression et aux autres troubles associés avec le suicide (Oquendo and Mann 2000). Les TCA augmentent la transmission noradrénergique en bloquant le transporteur de la noradrénaline (Iversen, 1975) prolongeant ainsi l'action de la noradrénaline dans la synapse. Cette augmentation de la transmission noradrénergique par les TCA fait supposer qu'une faible neurotransmission noradrénergique pourrait être responsable de l'état dépressif (Svensson 2000).

Des études récentes sur du tissu cérébral post-mortem de suicidés et de sujets souffrant de dépression majeure ont démontré une élévation des niveaux de tyrosine hydroxylase (TH) au niveau du *locus coeruleus* chez des victimes de suicide (Ordway *et al.*, 1994a,b; Zhu *et al.*, 1999). Cette enzyme est responsable de la synthèse des catécholamines. Etant donné que Melia *et al.* (1992) ont démontré que l'expression de cette enzyme est corrélée avec les niveaux d'AMPc, l'adénylate cyclase pourrait être en partie impliquée dans l'altération des niveaux de TH. Récemment, Klimek *et al.* (1997) ont d'ailleurs rapporté des niveaux réduits des transporteurs de la noradrénaline dans le *locus coeruleus* chez des sujets souffrant de dépression majeure.

Dans le cas des comportements suicidaires, les résultats les plus consistants démontrent, dans le LCR, une augmentation des niveaux de l'acide homovanillic (HVA) et de l'acide dihydroxyphénylique (DOPAC). Ces deux acides sont les métabolites de la dopamine. Ainsi, dans le LCR, il y aurait une association possible entre des faibles niveaux de HVA (Agren, 1980; Traskman *et al.*, 1981; Agren, 1983; Montgomery et Montgomery, 1982; Roy *et al.*, 1986) et les comportements suicidaires chez des patients dépressifs. Les niveaux de DOPAC ont été rapportés comme étant plus faibles chez des patients dépressifs également (Roy *et al.*, 1995). Par contre, le 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG), le métabolite de la

noradrénaline, a été souvent trouvé à des niveaux élevés chez les victimes de suicide (Brown *et al.*, 1979; Agren, 1980; Agren, 1983).

Les études effectuées sur les récepteurs noradrénergiques dans le suicide montrent également une implication possible de la noradrénaline dans la pathophysiologie du suicide (Oquendo and Mann 2000). Des niveaux significativement élevés de récepteurs α_2 adrénérgiques ont été observés dans le cortex frontal de suicidés (Gonzales *et al.*, 1994; Meana *et al.*, 1992; Meana *et al.*, 1987; Ordway *et al.*, 1994b ; Callado et al. 1998; Garcia-Sevilla et al. 1999), Sastre et al. 2001). Ainsi, comme dans le cas des récepteurs 5-HT₁ dont il sera question ultérieurement, les α_2 se trouvent régulés à la hausse dans le cortex frontal des victimes de suicide. Dans le cas des α_2 , leur régulation à la hausse serait le résultats d'un manque de monoamines dans le cerveau selon les études chez des rats traités de façon chronique avec la réserpine (Ribas et al. 2001). En effet, la réserpine, qui diminue les niveaux de monoamines, provoque de façon chronique chez ces rats une augmentation spécifique des récepteurs de type α_2 notamment au niveau du cortex frontal.

Les 5-HT₁ et les α_2 sont couplés négativement à l'adénylate cyclase par une protéine G_i. Leur régulation à la baisse lors d'une traitement chronique aux antidépresseurs serait responsable de l'expression de l'effet clinique de ces derniers

(Blier, Bergeron et de Montigny, 1997). Des nombreuses évidences tendent à démontrer que la plupart des antidépresseurs agissent au niveau de la noradrénaline (Esteban et al. 1999; Szabo et al. 1999; Mateo et al. 2000; Svensson 2000; Eriksson 2000; Frazer 2000; Frazer 1997). Les antidépresseurs auraient notamment un effet spécifique sur la quantité de récepteurs α_2 en diminuant leur nombre.

1.2 Sérotonine

La sérotonine, appelée aussi 5-hydroxytryptamine (5-HT), est synthétisée à partir d'un autre acide aminé, le tryptophane. La terminaison de son action se fait lors de sa recapture par un transporteur spécifique. La nouvelle génération d'antidépresseurs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI: *serotonin selective reuptake inhibitors*) agissent de manière spécifique sur ce transporteur. Une fois à l'intérieur de la cellule, la sérotonine peut également être dégradée par les monoamines oxydases.

L'hypothèse sérotoninergique des troubles de l'humeur, date des années 60 (Coppin *et al.*, 1963) et des nombreuses évidences soutiennent l'implication du système sérotoninergique dans ces affections (Veenstra-VanderWeele et al. 2000); (Eriksson 2000), ainsi que dans le suicide (Gorwood et al. 2000; Mann et al. 2001; Oquendo and Mann 2000). Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques se

trouvent principalement dans le noyau dorsal du raphé et ils envoient des projections vers diverses régions du cerveau notamment vers le cortex frontal (Figure 2) souvent associé aux troubles affectifs (Vawter et al. 2000; Soares and Mann 1997) et au suicide (Rajkowska 2000; Arango et al. 1995).

Les premières études sur l'implication de la sérotonine dans les troubles de l'humeur et le suicide ont été effectuées sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients dépressifs. Ces études ont rapporté des faibles concentrations du métabolite de la sérotonine (acide 5-hydroxyindolacétique ou 5-HIAA) dans le LCR de dépressifs (Banki, 1977) et de dépressifs avec des comportements suicidaires (Asberg, Traskman et Thoren, 1976).

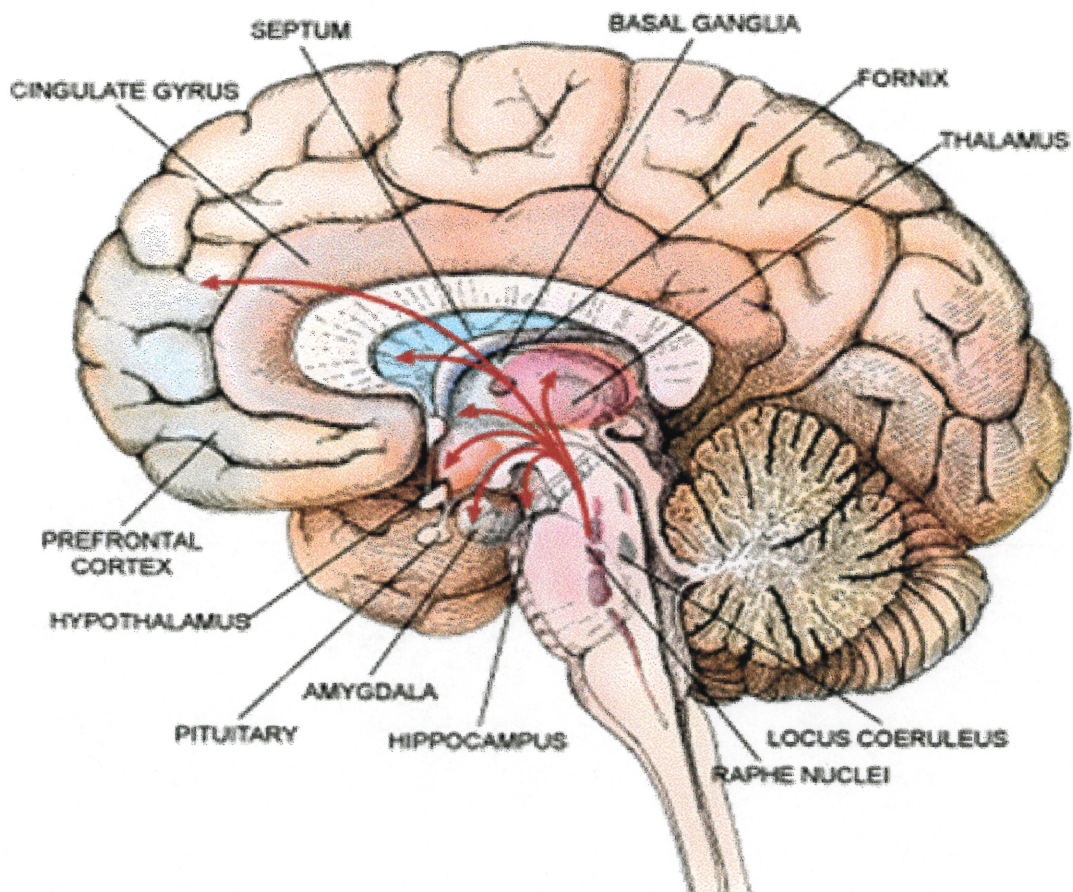


Figure 2. Projections sérotoninergiques dans le cerveau humain (modifiée à partir de Nemeroff 1998).

D'autres études ont rapporté une relation statistiquement significative entre la baisse des niveaux cérébraux de sérotonine et les comportements suicidaires, en particulier au niveau du tronc cérébral où se trouvent les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques (Beskow *et al.*, 1976; Bourne *et al.*, 1968; Paré *et al.*, 1969; Shaw *et al.*, 1967). Cependant divers groupes de recherche ont rapporté des résultats contradictoires. Cochran *et al.* (1976) n'ont observé aucune différence en termes de

niveaux de sérotonine dans diverses régions du cerveau de suicidés. Par ailleurs, d'autres équipes n'ont pas observé de différence entre des suicidés et des témoins en termes de niveaux de sérotonine ou de 5-HIAA dans le cortex frontal (Crow *et al.*, 1984; Owen *et al.*, 1983; Stanley *et al.*, 1982), région souvent associée avec le suicide (Stockmeier *et al.* 1997). Ces résultats indiquent que les altérations observées dans le LCR ne reflètent pas pour autant des altérations de la transmission sérotoninergique cérébrale notamment dans le cortex frontal.

Des études de liaison au niveau des sites de recapture et des récepteurs de la sérotonine ont également indiqué une modification de la transmission sérotoninergique dans le suicide. Plusieurs équipes ont démontré une diminution de la liaison d'Imipramine[H^3] sur les sites de recapture sérotoninergique chez les victimes de suicide (Stanley *et al.*, 1982; Crow *et al.*, 1983). Cependant, d'autres équipes de recherche ont trouvé des résultats contradictoires avec ce même ligand (Gross-Isseroff *et al.*, 1989; Owen *et al.*, 1986; Mayerson *et al.*, 1982), voire avec des ligands beaucoup plus spécifiques comme la Paroxétine[H^3] (Mann *et al.* 1996; Hrdina *et al.*, 1993; Lawrence *et al.*, 1990). Dans le cortex préfrontal de sujets suicidés (Lawrence *et al.*, 1990) et plus spécifiquement dans le cortex préfrontal ventrolatéral (Arango *et al.*, 1995), une diminution de la liaison aux sites de recapture a également été observée. Malgré ces résultats contradictoires, il est généralement admis que chez les sujets victimes de suicide, les sites de recapture de la sérotonine subissent une

régulation à la baisse, possiblement pour compenser la diminution de la neurotransmission sérotoninergique. Une diminution des sites de recapture pour la sérotonine a été également observée chez des alcooliques, sans qu'on puisse pour autant déterminer si cette diminution était associée à la dépression ou aux troubles anxieux souvent présents chez ces derniers (Heinz *et al.*, 1998).

Les autorécepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, contrôlent le taux de décharge des neurones sérotoninergiques et sont localisés au niveau des corps cellulaires de ce genre de neurones dans le noyau dorsal du raphé. Il a été proposé que l'effet thérapeutique de divers traitements antidépresseurs soit dû à une désensibilisation, suite à un traitement chronique, de ce type de récepteur (Blier and De Montigny 1997). Les études sur l'implication de ces récepteurs dans les troubles affectifs et le suicide ne sont cependant pas toujours concordantes. On a observé une diminution importante des récepteurs 5-HT_{1A} chez des patients dépressifs dans différentes régions du cerveau notamment dans le raphé (Drevets et al. 1999; Sargent et al. 2000) en utilisant la technique de PET (*positron emission tomography*). Par contre, dans les études de liaison avec des ligands radioactifs, aucune différence n'a été constatée chez les dépressifs par rapport aux témoins (Dillon et al. 1991) ; (Lowther et al. 1997). Chez des suicidés dépressifs, une forte augmentation du nombre des récepteurs 5-HT_{1A} a été constatée dans le mésencéphale, comparativement à des témoins normaux

(Stockmeier et al. 1998). Cette augmentation serait donc associée directement aux comportements suicidaires et non pas à la dépression.

2. Hypothèse de l'axe Hypothalamo-Hypophysaire-Surrenaléen

Plusieurs évidences témoignent d'un lien étroit entre l'exposition à des événements stressants et le développement de comportements suicidaires et de dépression. Il a été constaté par exemple que le stress produit une hyperréactivité de l'axe HHS (Hypothalamo-Hypophysaire-Surrenaléen), phénomène aussi observé chez les dépressifs et les suicidaires (Nemeroff *et al.*, 1988). Cette hyperréactivité de l'axe HHS, serait alors responsable de la dépression et des comportements suicidaires chez certains sujets (Bunney *et al.* 1969; Nemeroff et al. 1988). Une évidence favorisant cette dernière hypothèse est que l'axe HHS peut moduler l'activité tant sérotoninergique que noradrénergique, constituant ainsi un point commun entre les deux.

Parmi les composantes de l'axe HHS montrant une hyperréactivité, il y a notamment la corticolibérine, responsable de la libération de la corticotropine. Ainsi, plusieurs études ont démontré une augmentation des concentrations de corticolibérine dans le LCR de patients dépressifs par comparaison à des sujets témoins (Nemeroff *et al.* 1984; Banki *et al.* 1987; Banki *et al.* 1992; Widerlov *et al.* 1988). De plus, des

résultats similaires ont été observés chez des suicidés (Arato *et al.* 1986; Arato *et al.* 1989). Les récepteurs de la corticolibérine (CRF1, CRF2) sont couplés positivement à l'adénylate cyclase (Chalmers *et al.*, 1996; Grigoriadis *et al.*, 1996) ce qui vient renforcer l'hypothèse d'une implication possible de cette enzyme dans le développement des comportements suicidaires. Il faut mentionner cependant, qu'aucune différence n'a été observée en termes de nombre ou d'affinité des récepteurs de la corticolibérine, au niveau du cortex frontal de victimes de suicide dépressives (Hucks *et al.* 1997)

Au cours des dernières années, il a été proposé que l'hyperréactivité de cette axe, accompagnée de l'augmentation des récepteurs de type alpha adrénergiques et des niveaux de noradrénaline soient responsables de l'état dépressif (Wong *et al.* 2000). En effet, des niveaux élevés de cortisol dans le plasma et de noradrénaline dans LCR ont été observés chez des patients dépressifs et ces niveaux étaient pratiquement superposables. Ainsi, la possibilité d'utiliser des antagonistes des récepteurs de la corticolibérine et des récepteurs alpha adrénergiques, tous les deux couplés à l'adénylate cyclase, a été soulevée pour le traitement de la dépression majeure.

3. Adénylate cyclase

Parmi les systèmes de signalisation cellulaire de surface, celui de l'adénylate cyclase est sans doute le plus étudié (Thilo et Burnet 1992). Cette enzyme est impliquée dans un nombre important de phénomènes physiologiques et dans tous les systèmes biologiques car elle est présente dans presque tous les organes (Hanoune et Defér 2001). Dans le système nerveux central son activité est modulée par tous les neurotransmetteurs et neuromodulateurs via des protéines G (Tableau 1) (Simonds 1999). Certains neurotransmetteurs, comme la sérotonine et la noradrénaline, ont même plusieurs familles de récepteurs couplés aux protéines G et à cette enzyme.

Les protéines G constituent une superfamille de GTP hydrolases qui jouent un rôle dans la régulation de plusieurs mécanismes cellulaires (Sprang 1997). Ce sont en particulier les protéines G hétérotrimériques qui sont responsables de l'acheminement du signal entre le récepteur et les protéines effectrices. Le récepteur métabotrope change de conformation sous l'influence d'une stimulation entraînant un changement de conformation des protéines G. Ce changement de conformation leur permet de se lier au GTP et devenir actives. Les protéines G sont cependant capables d'hydrolyser le GTP en GDP et d'utiliser l'énergie dégagée par cette réaction pour changer de conformation et passer d'un état actif à un état inactif (Gilman, 1987).

Tableau 1. Neurotransmetteurs et neuromodulateurs affectant l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase.

Activateurs	Inhibiteurs
Noradrénaline/adrénaline (via récepteurs β)	Noradrénaline/adrénaline (via α_2)
Dopamine (via récepteurs D1-like)	Dopamine (via D2-like)
Sérotonine (via récepteurs 5-HT ₄ , 5-HT ₆ , et 5-HT ₇)	Sérotonine (via récepteurs 5-HT ₁)
Histamine (via récepteurs H ₂)	Acétylcholine (via récepteurs muscariniques)
PGE ₁ /PGE ₂ (via récepteurs GABA-B)	GABA
Adénosine (via récepteurs A ₂)	Adénosine (via récepteurs A ₁)
VIP	Angiotensine II
CRH	Somatostatine
ACTH	Peptides, opioïdes

VIP: vasoactive intestinal peptide; CRH: corticotropine-releasing hormone; GABA: gamma-aminobutyric acid; ACTH: adrenocorticotrop hormone; PGE: prostaglandin E
Modifié à partir de Thilo et Burnet (1992)

Les protéines G hétérotrimériques sont constituées d'une sous-unité alpha ($G\alpha$) et des sous-unités bêta et gamma qui sont reliées ensemble ($G\beta\gamma$). C'est la sous-unité $G\alpha$ qui possède l'activité hydrolase et le site de liaison au GTP (Sprang 1997). Cette sous-unité est aussi responsable de la spécificité aux protéines effectrices. Ainsi, une sous-unité $G\alpha_i$ est capable d'inhiber l'adénylate cyclase alors qu'une sous-unité $G\alpha_s$ est capable de la stimuler. La sous-unité $G\beta\gamma$, quant à elle, stabilise la liaison du GDP. La liaison entre les sous-unités β et γ est irréversible, donc ces deux sous-unités

fonctionnent comme une seule dans le cycle des protéines G (Simonds 1999). Ces sous-unités peuvent également agir directement sur l'adénylate cyclase (Gilman, 1987). Leur effet peut être d'inhiber ou de stimuler l'adénylate cyclase dépendant de l'isoforme (Hanoune and Defer 2001).

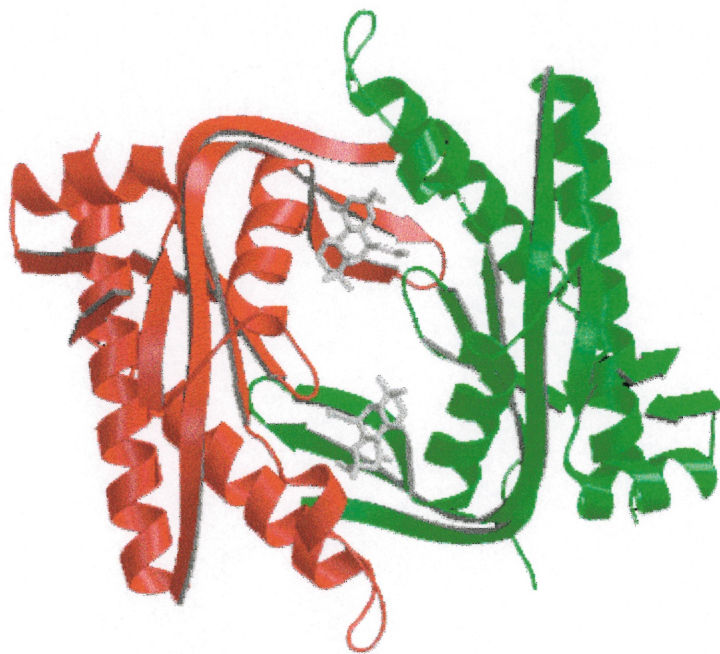


Figure 1. Représentation graphique de la structure de l'adénylate cyclase et de la forskoline sur son site d'action (modifiée à partir de Taussig et Gilman 1995). La forskoline est en gris et les deux domaine cytoplasmiques sont en rouge et vert.

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) constituent une famille de récepteurs présentant des caractéristiques communes et qui régulent la signalisation entre l'intérieur et l'extérieur des cellules grâce à leur interaction avec les protéines G (Gentles et Karlin 1999). Les RCPG sont à 90% sans introns, alors que seulement 5% de tous les gènes humains le sont, aucune explication pour ce phénomène ne fait consensus à l'heure actuelle (Gentles et Karlin 1999). Ainsi, ils possèdent tous sept hélices α transmembranaires et lorsqu'ils se lient à leur ligand, ils changent de conformation, s'associent avec la protéine G et catalysent l'échange du GDP pour le GTP au niveau du site de liaison de la guanine dans la sous-unité $G\alpha$. Lors que la sous unité $G\alpha$ se lie au GTP, elle change de conformation et se sépare des sous-unité $G\beta\gamma$. La sous unité $G\alpha$ devient alors active et peut réguler des protéines intracellulaires comme les enzymes responsables de la production de seconds messagers ou des canaux calciques ou potassiques (Gilman, 1987).

L'adénylate cyclase, bien que très étudiée depuis fort longtemps, n'a été clonée qu'en 1987 par Krupinski *et al.* (1989). Depuis, neuf isoformes d'adénylate cyclase couplées à la membrane cellulaire ont été identifiées par clonage moléculaire (Sunahara *et al.*, 1996). Chacune de ces isoformes est produite à partir de gènes différents. Ces différentes isoformes peuvent réguler de façon différente par le calcium intracellulaire, les protéines kinases et les protéines G (Hanoune et Defer 2001;

Simonds 1999). La structure des différentes isoformes de l'adénylate cyclase est relativement bien conservée. Il y a en effet 50% de similarité de la séquence d'acides aminés parmi les différentes isoformes de l'enzyme. Les adénylates cyclases ont toutes un poids moléculaire d'environ 120 kDa et une topologie complexe comme le montre la figure 1 (Taussig et Gilman, 1995). Toutes les isoformes de l'adénylate cyclase possèdent deux domaines hydrophobes et deux domaines cytoplasmiques hydrophiles (Hanoune et Defer 2001). Les domaines cytoplasmiques constituent le site catalytique de la protéine et ils peuvent être régulés de différentes manières à l'intérieur de la cellule. Ces domaines contiennent notamment les sites d'action tant de la forskoline que de la protéine $G\alpha_s$ (Hanoune et Defer 2001).

3.1. Implication des systèmes seconds messagers dans le suicide et les troubles associés

Au cours de la dernière décennie, les systèmes seconds messagers ont attiré l'attention des chercheurs en psychiatrie. Pendant longtemps, l'étude du fonctionnement du cerveau s'était limitée aux neurotransmetteurs et à leurs récepteurs respectifs, une des étapes de la transmission synaptique. La réponse cellulaire aux hormones, neuromodulateurs et neurotransmetteurs est souvent médiée par des messagers seconds intracellulaires. Le mécanisme de production de l'AMPc par l'adénylate cyclase a été à ce jour le plus étudié tant dans les modèles animaux que

chez l'humain et des nombreuses études ont démontré l'implication de cette enzyme dans la physiopathologie de plusieurs troubles psychiatriques (Thilo *et al.*, 1992).

Ainsi, l'adénylate cyclase semble être impliquée des désordres psychiatriques complexes comme la maladie d'Alzheimer (Ohm *et al.*, 1989; Cowburn *et al.*, 1992), la schizophrénie (Memo *et al.*, 1983; Kerwin et Beats, 1990), l'abus de drogues comme les opiacées (Terwilliger *et al.*, 1991) et l'alcool (Tabakoff et Hoffman, 1988), les troubles de l'humeur (Kafka *et al.*, 1986) et les troubles anxieux (Charney *et al.*, 1989; Lerer 1990). Il faut noter que ces troubles constituent tous des facteurs de risque pour le suicide (Cornelius et al. 1995; Barraclough *et al.*, 1974; Goldstein *et al.*, 1991; Miles, 1977; Kessler *et al.* 1999).

En ce qui concerne les troubles de l'humeur et plus particulièrement la maladie bipolaire, les premières évidences d'une implication des systèmes seconds messagers datent des années 70. À cette époque, deux équipes de recherche ont remarqué que le lithium, encore aujourd'hui le stabilisateur de l'humeur le plus utilisé, agissait sur le système responsable de la production de l'AMPc (Forn et Valdecasas, 1971; Dousa et Hechter, 1970). Depuis, beaucoup d'études ont exploré le mécanisme d'action de ce cation et des ses analogues dans la maladie bipolaire souvent associée au suicide. Les systèmes seconds messagers ont particulièrement retenu l'attention (Nestler, Terwilliger et Duman, 1989; Manji *et al.* 1995 ; Manji et Lenox 2000). Le lithium

exerce son action par l'intermédiaire des protéines G en stabilisant le complexe $\alpha\beta\gamma$, la forme inactive de la protéine et ainsi inhibant son action sur les protéines effectrices comme l'adénylate cyclase ou la phospholipase C. Ainsi, de nombreuses autres études ont pu démontrer que le lithium inhibe l'action de divers neurotransmetteurs et hormones. De plus, l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase semble augmentée dans certaines régions du cérébrales de sujets souffrant de psychose maniaco-dépressive (Young *et al.*, 1993; Young *et al.*, 1991).

Un autre trouble de l'humeur associé au suicide, tel que mentionné précédemment, est la dépression. Les traitements pharmacologiques le plus souvent utilisés pour son traitement agissent sur la transmission sérotoninergique et adrénergique. Tel que mentionné précédemment, l'effet thérapeutique des différentes thérapies antidépressives, que ce soient les différentes classes d'antidépresseurs ou même la thérapie aux électrochocs, est obtenu lors que ces traitements sont administrés de manière chronique (Blier, Bergeron et de Montigny, 1997). Or, toutes ces stratégies ont comme point commun une régulation à la baisse de deux types de récepteurs en particulier, les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT₁ et les récepteurs α_2 adrénergiques (Blier, Bergeron et de Montigny, 1997). Chez des suicidés dépressifs, une forte augmentation du nombre des récepteurs 5-HT_{1A} a été constatée dans le mésencéphale, comparativement à des témoins normaux (Stockmeier et al. 1998). Quant aux récepteurs de type α_{2A} , ils sont régulés à la hausse dans le

cortex frontal de victimes de suicide et des sujets dépressifs (Gonzales *et al.*, 1994; Meana *et al.*, 1992; Meana *et al.*, 1987; Ordway *et al.*, 1994b ;Callado *et al.* 1998; Garcia-Sevilla *et al.* 1999 ; Sastre *et al.* 2001). Il est d'ailleurs maintenant généralement accepté, que la régulation à la baisse de ces deux types de récepteurs est directement impliquée dans l'effet thérapeutique de ces thérapies car cette régulation à la baisse coïncide avec le délai de l'effet thérapeutique observé lors de l'administration d'antidépresseurs. Certains sous-types de récepteurs 5-HT₁ et α_2 adrénergiques, ont la particularité de moduler à la baisse la libération de la sérotonine notamment dans le cortex frontal (5-HT_{1D}, α_{2A}) via leur action inhibitrice sur l'activité de l'AC. Ainsi, l'apparition de l'effet thérapeutique pourrait être due à une diminution de l'inhibition de la libération de la sérotonine exercée par ces deux types de récepteurs. Artigas a même mené des études concluantes concernant l'utilisation du Pindolol, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, pour diminuer le délai de la réponse antidépressive induite pas les SSRI (Artigas *et al.* 1996) et pour améliorer leur efficacité (Artigas *et al.* 2001). Ce qui est intéressant dans ce phénomène est le fait que ces deux familles de récepteurs 5-HT₁ et α_2 ont la particularité d'agir suite à l'action de leur agoniste respectif, en inhibant l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase via leur couplage à la protéine G_i.

Tel que mentionné précédemment, l'alcoolisme a aussi souvent été associé au suicide et aux troubles de l'humeur. La dépendance à l'alcool est un facteur de risque

pour le suicide (Harris et Barraclough, 1997) avec un risque à vie de 7% (Inskip *et al.*, 1998). Les effets de l'alcool sur le plan biologique peuvent être très variés mais à la fois très spécifiques. L'éthanol, qui est la forme d'alcool consommé couramment, est une molécule aliphatique, c'est-à-dire qu'il est soluble autant dans le sang en phase aqueuse que dans les membranes biologiques composées principalement de phospholipides. Ainsi, il est bien connu que l'alcool traverse la barrière hémato-encéphalique pour agir directement au niveau des neurones centraux.

Les effets de l'alcool peuvent être chroniques ou aigus. De manière aiguë, l'alcool inhibe la transmission synaptique, il est d'ailleurs considéré comme un anesthésiant (Samson et Harris 1992). Le mécanisme d'action n'est pas très connu mais il existe plusieurs hypothèses. Il a été proposé par exemple que l'alcool agisse directement sur la membrane cellulaire en changeant la fluidité membranaire ce qui aurait comme conséquence d'altérer les phénomènes membranaires de la transmission synaptique comme le couplage des récepteurs avec les protéines G et les protéines effectrices.

De façon chronique, l'alcool peut altérer le mécanisme de transduction du signal impliquant les protéines G et l'adénylate cyclase. Saito *et al.* (1985) ont pour la première fois remarqué que l'alcool pouvait avoir un effet sur cette enzyme au niveau du système nerveux central. Depuis, plusieurs évidences indiquent que cette enzyme

est aussi influencée par l'alcool dans les plaquettes et les lymphocytes (Szegeci, 1998 ; Ikeda *et al.*, 1998). De plus, son activité serait tellement sensible vis-à-vis l'alcool qu'elle dépendrait, dans les lymphocytes, de l'état du patient alcoolique, à savoir si le patient est en période de sevrage ou s'il est en période consommation active (Szegeci, 1998). Etant donné que cette enzyme est responsable de la transmission du signal pour plusieurs neurotransmetteurs, une altération de son activité peut induire des changements très variés dépendant de la région du cerveau où cette altération a lieu. D'ailleurs, l'activité de l'adénylate cyclase dans les plaquettes a déjà été proposée comme un marqueur biologique de la prédisposition génétique à la dépendance à l'alcool (Ikeda *et al.*, 1998).

L'adénylate cyclase constitue un point commun entre les troubles de l'humeur, l'alcoolisme et les comportements suicidaires. De plus, les SSRI utilisés dans le traitement des troubles de l'humeur et de l'alcoolisme agissent de manière spécifique sur deux récepteurs couplés négativement à l'adénylate cyclase. Et comme il a été mentionné précédemment, la dépendance aux drogues est très souvent présentes chez les sujets suicidés. Le lithium et ses analogues pour le traitement de la maladie bipolaire, tout comme les SSRI, les électrochocs et les IMAO agissent de manière très spécifique sur l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase. Ce qui laisse croire qu'une altération de ce système pourrait être à l'origine des altérations observées dans

la neurotransmission des différents neurotransmetteurs et hormones impliqués dans le phénomène du suicide et qui justement sont couplés à cette enzyme.

CHAPITRE 3 : PROBLÉMATIQUE

Comme il a été exposé précédemment les comportements suicidaires sont souvent accompagnés de divers désordres psychiatriques notamment de dépression majeure, bipolaire et d'alcoolisme. Il y a dans ces désordres et dans le suicide, plusieurs caractéristiques communes, notamment des altérations des systèmes monoaminergique et catécholaminergique.

L'adénylate cyclase a été très étudiée dans le cadre de recherches étiologiques pour des désordres psychiatriques complexes et qui semblent être d'une grande importance dans le phénomène du suicide comme la schizophrénie, l'abus de drogues comme les opiacées et l'alcool, les troubles de l'humeur et les troubles anxieux (Thilo et Burnet 1992). L'intérêt pour cette enzyme s'explique par le fait que les systèmes de production de l'AMPc constitue le principal mécanisme d'intégration de la transmission synaptique, d'ailleurs tous les neurotransmetteurs possèdent des récepteurs couplés à cette enzyme. Cependant, il existe à l'heure actuelle peu d'études concernant l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase dans le cerveau humain en relation avec le suicide.

Les études qui ont essayé à ce jour de déterminer l'implication de l'adénylate cyclase dans le phénomène du suicide n'ont pas révélé des résultats concluants. Dans le milieu des années 90, deux équipes de recherche se sont penchées sur cette implication. Une des études a démontré une diminution statistiquement significative chez des suicidés dépressifs comparativement à des sujets témoins dans le cortex frontal (Cowburn *et al.*, 1994). Une autre étude chez des suicidés dépressifs n'a cependant révélé aucune différence comparativement à des témoins (Lowther *et al.*, 1996). Tout récemment, une autre équipe de recherche a observé une activité réduite chez des suicidés, avec cette fois-ci divers troubles de l'humeur, mais cette différence n'était pas statistiquement significative (Dowtolashahi *et al.*, 1999).

Ces résultats contradictoires sont en partie expliqués par le fait que la variabilité soit très importante entre les sujets lors qu'il s'agit des études post-mortem des cascades de signalisation. Cette variabilité témoigne aussi de l'hétérogénéité des suicidés. Dans les études mentionnées précédemment, on a tenu compte de divers facteurs pouvant influencer l'activité de l'adénylate cyclase. Dans deux de ces études, les facteurs évalués sont la prise d'antidépresseurs ou autres médicaments et le diagnostic psychiatrique (Cowburn *et al.*, 1994; Lowther *et al.*, 1996). Ainsi, ils ont étudié l'activité de l'adénylate cyclase seulement chez des suicidés avec un diagnostic de dépression et en tenant compte de la prise de médicaments, mais seulement Cowburn *et al.* (1994) ont observé une différence significative. Par ailleurs, il existe

des évidences solides démontrant les effets de l'alcool sur l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase (Ichida et Kuriyama, 1997; Mochly-Rosen *et al.*, 1988). Dans une étude récente, il a été démontré que l'activité de cette enzyme varie lors de l'arrêt de la consommation après une consommation chronique (Szegedi *et al.*, 1998). Il n'existe cependant aucun article à l'heure actuelle traitant de la problématique du suicide dans une optique globale de troubles de l'humeur et d'alcoolisme en ce qui concerne l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase.

Par ailleurs, au cours des dernières années, il a été démontré que des diminutions importantes de volume avaient lieu au niveau du cortex frontal et de l'hippocampe de sujets souffrant de troubles de l'humeur et d'alcoolisme. Chez des alcooliques, la consommation chronique induit une réduction de volume et une perte sélective de neurones notamment dans le cortex frontal (Kril *et al.*, 1997). Aussi, une diminution du poids global du cerveau a également été observé chez des alcooliques indiquant des dommages plus répandus (Harper et Blumbergs, 1982). Une réduction importante a également été observée chez des alcooliques au niveau de l'hippocampe et cette réduction reflétait en fait une réduction générale du volume du cerveau (Agartz *et al.* 1999). Des réductions semblables de volume ont été également observées chez des dépressifs (Sheline *et al.* 1996; Drevets 2001; Bremner *et al.* 2000), des bipolaires (Vawter *et al.* 2000; Drevets 2001) et chez des sujets souffrant de personnalité antisociale (Raine *et al.* 2000). Il n'y a qu'une seule étude sur le poids

du cerveau chez des suicidés, on y constate un poids significativement plus élevé chez les suicidés comparativement aux témoins (Salib and Tadros 2000), fait à remarquer la méthode de suicide ne semble pas influencer le poids du cerveau. Cependant, cette étude ne comportait que des sujets de plus de 60 ans, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à des échantillons de suicidés plus jeunes comme le notre. Il est à remarquer qu'il existe d'évidences solides impliquant l'AMPC ou des cibles de son action dans l'atrophie de ces populations de neurones (Duman et al. 1997).

L'hypothèse principale de cette étude est que des altérations dans le système second messenger de l'AMPC distinguent les suicidés des sujets témoins. Étant donné qu'une grande proportion des victimes de suicide souffrent d'alcoolisme, la consommation chronique d'alcool pourrait être, au moins en partie, responsable de ces altérations chez les suicidés.

L'objectif dominant de cette étude est de déterminer s'il existe des différences au niveau de l'activité des différentes étapes de la cascade de signalisation de l'AMPC entre les suicidés et les témoins. Ainsi, la 5-Me-O-T a été utilisée pour activer l'enzyme à partir des récepteurs sérotoninergiques, le GTP γ S a servi à évaluer le couplage avec les protéines G et la forskoline a servi à évaluer son activité au niveau de la sous-unité catalytique. De plus, des facteurs comme le diagnostic de trouble de

l'humeur ou de dépendance à l'alcool seront examinés quant à leur influence sur ce système.

CHAPITRE 4: MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Sujets

Les sujets de l'étude sont de sexe masculin. Le groupe témoin est constitué d'hommes décédés subitement, soit par accident, soit par mort naturelle. Le groupe expérimental est constitué d'hommes ayant commis, selon l'enquête du coroner, un acte de suicide. Les échantillons ont été appariés selon l'âge du sujet et le délai post-mortem. Ainsi, onze paires suicidé-témoin ont été constituées.

La méthode d'autopsie psychologique utilisée pour recueillir les données sur les sujets fut mise au point par Scheidman et Barberow en 1961. Cette méthode consiste, en partant d'informations obtenues auprès des proches, à reconstituer le style de vie et la personnalité du décédé ainsi que les circonstances, le comportement et les événements qui l'ont conduit au suicide. Pour l'entrevue avec les proches, le Kiddie-SADS, adapté au répondant, a été utilisé. Cet outil, permet de poser un diagnostic selon le DSM-III-R. Pour ce faire, une vignette clinique est établie à partir des données recueillis grâce à des questionnaires dont le Kiddie-SADS. Par la suite le diagnostic est établi par un panel à l'aveugle de psychiatres d'expérience. Aussi, les diagnostics sont confirmés si possible avec l'historique clinique des sujets. Les questionnaires sont remplis à l'intérieur d'une période de quatre mois.

L'étude visait à évaluer les différences potentielles d'activité du système second messenger responsable de la production de l'AMPC entre les suicidés et les témoins. Pour ce faire, l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase a été évaluée, en mesurant la production d'AMPC à partir d'ATP. Les tissus ont été prélevés au niveau du cortex préfrontal plus précisément dans la circonvolution frontale supérieure, ou aires de Broadman 8 et 9 (BA 8,9). Le délai post-mortem des sujets ne dépassait pas 36 heures lors du prélèvement du cerveau. Les tissus ont été congelés rapidement par immersion dans de l'azote liquide et gardés à -80 °C jusqu'à leur utilisation.

2. Préparation des membranes

Le tissu cérébral fut décongelé brièvement à la température de la pièce, homogénéisé dans 20 ml de sucrose (0,32 M), à l'aide d'un homogénéisateur verre/Téflon et centrifugé à 1 000 x g pendant 10 minutes à 4°C afin de faire précipiter les organelles et les débris cellulaires. Le surnageant, renfermant la plus grande partie des membranes, fut prélevé et conservé dans la glace. Le culot restant était resuspendu dans 20 ml de sucrose (0,32 M) à l'aide d'un Polytron et centrifugé à nouveau pour extraire un maximum de membranes. Les surnageants de ces deux centrifugations furent alors centrifugés à 20 000 x g pendant 20 minutes à 4°C pour faire précipiter les membranes. Le culot de membranes fut lavé à deux reprises avec du tampon (pH 7,4) tris-acétate (10 mM), contenant 2 mM d'EGTA.

Le culot final, contenant des membranes concentrées, fut resuspendu dans du tampon tris-acétate 80 mM et le volume final ajusté de façon à obtenir une concentration de protéines d'environ 800 µg/ml en utilisant la méthode de dosage de protéines de Bradford (1976) pour fins de congélation. Pour chaque échantillon le volume final pouvait varier en fonction de la grosseur de l'échantillon de tissu utilisé. La préparation finale fut divisée en plusieurs parties, variant de 4 à 5 ml avant d'être congelée à -80°C jusqu'à son utilisation.

3. Mesure de l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase

Les membranes furent décongelées à température ambiante et diluées pour obtenir une concentration de protéines de 200 µg/ml en utilisant la méthode de dosage de protéines de Bradford. Par la suite, 50 µl de cette préparation furent incubés dans des vials (en duplicata) pendant 15 minutes dans la glace, avec 150 µl de la solution tampon de réaction. La solution tampon de réaction était constituée de 80 mM de Tris-acétate contenant 5 mM de MgSO₄, 0,5 mM de EGTA, 100 µM d'IBMX, 0,3% de BSA, 5 mM de phosphocréatine et 50 unités/ml de créatine phosphokinase, le tout à un pH de 7,4. Après ces 15 minutes, 50 µl d'eau distillée (activité basale) furent ajoutés. Pour commencer la réaction, 0,5 mM d'ATP étaient ajoutés et les vials placés à 30°C pendant 10 minutes. Pour arrêter la réaction les vials furent alors bouillis pendant 3 minutes et

centrifugés à 13000 x g pendant 5 minutes à 4°C pour précipiter les membranes. La mesure de l'AMPc se trouvant dans 50 µl de ce surnageant (en duplicata) servait à évaluer l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase.

La méthode utilisée dans cette étude pour mesurer l'AMPc s'inspire de celle mise au point par Brown *et al.* (1972). Elle est basée sur la compétition, entre l'AMPc non marqué se trouvant dans les 50 µl de surnageant et une quantité fixe de [³H]AMPc (50 µl), pour la liaison à une protéine de liaison qui a une haute spécificité et affinité pour l'AMPc. La quantité du complexe [³H]AMPc-protéine formé, après une incubation de deux heures à 4°C, est inversement proportionnelle à la quantité d'AMPc, non marqué produit par l'adénylate cyclase.

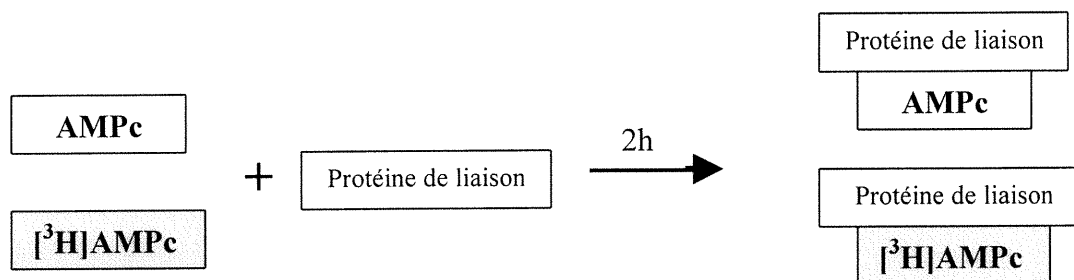


Figure 3 : Représentation graphique de la méthode de détection de l'AMPc produit.

Après deux heures d'incubation, l'AMPc non lié à la protéine de liaison, fut précipité par l'ajout de 100 µl d'une suspension de charbon dans de l'eau distillée froide, suivie d'une centrifugation à 12 000 g pendant deux minutes. Un échantillon du surnageant résultant (200 µl en duplicata) fut utilisé pour mesurer la radioactivité. La

mesure de la radioactivité émise par le complexe [³H]AMPc-protéine, permet de calculer la quantité d'AMPc non-radioactif présente dans les échantillons grâce à la courbe étalon.

Une courbe étalon fut établie avec une concentration fixe de [³H]AMPc et plusieurs concentrations d'AMPc (1pmol, 2pmol, 4pmol, 8pmol, 16pmol). À mesure que la concentration d'AMPc augmente, moins [³H]AMPc peut se lier à la protéine de liaison et la radioactivité observée diminue. La radioactivité fut mesurée en coups par minute (CPM). Pour fins de calcul, un rapport fut établi entre la radioactivité observée pour un échantillon donné (Cx) et la radioactivité maximale C₀, c'est-à-dire en absence d'AMPc. C₀ représente ainsi la radioactivité observée lorsque le [³H]AMPc se lie à la protéine de liaison sans compétition et correspond la radioactivité maximale qui peut être observée. La figure 4 est un exemple de courbe étalon. L'équation de la courbe de tendance était calculée à l'aide du logiciel Excel. En exprimant les données sous la forme du rapport C₀/Cx on obtient une relation linéaire. L'équation de la courbe est de la forme $y = mx + b$, où y est égal au rapport C₀/Cx, m est égal à la pente de la courbe, b est égal à l'asymptote et x correspond à la concentration d'AMPc en termes de pmol par tube. Ainsi, la concentration d'AMPc présente dans chaque tube (x) correspond au rapport C₀/Cx, moins l'asymptote divisé par la pente ($y - b / \text{pente}$).

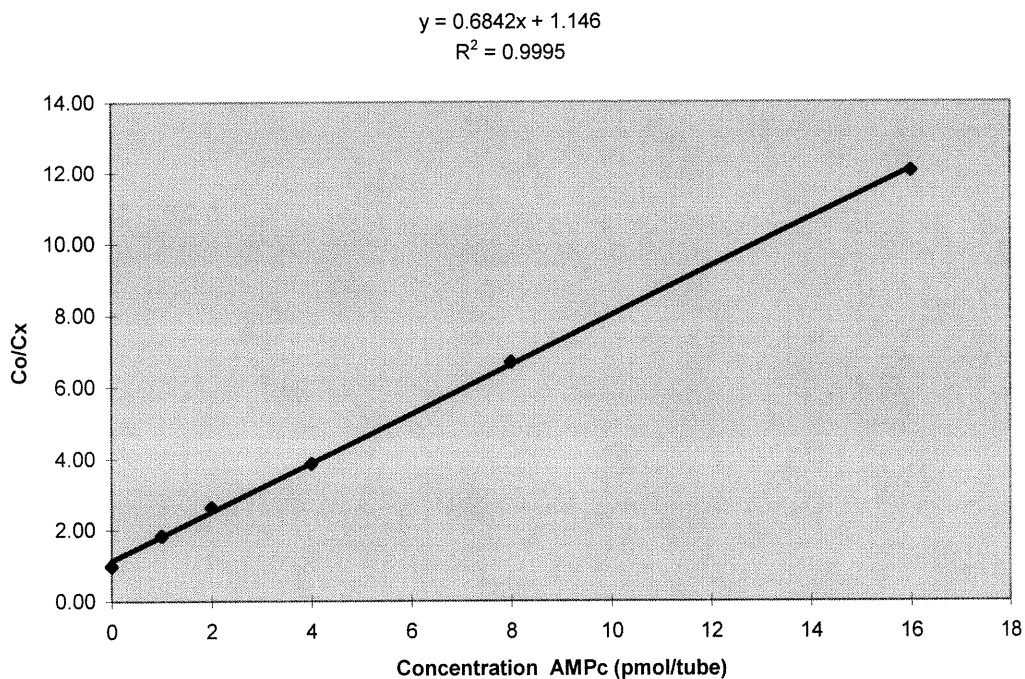


Figure 4 : Exemple réel de courbe étalon de la variation de C_0/C_x en fonction de la quantité d'AMPc présente dans l'échantillon.

La mesure de l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase est exprimée en termes de pmoles d'AMPc produit, par mg de protéines, par minute. L'AMPc standard, le [³H]AMPc, la protéine de liaison ainsi que le charbon ont été achetés sous forme de kit de détection de l'AMPc chez Amersham Inc.

Le Tris, l'acide acétique, le MgSO_4 , le EGTA, le IBMX, le BSA, la phosphocréatine, la créatine phosphokinase, le $\text{GTP}\gamma\text{S}$ et l'ATP ont été achetés chez Sigma. La forskoline a été achetée chez RBI.

4. Effets de la forskoline, du $\text{GTP}\gamma\text{S}$ et de la 5-Me-O-T

La forskoline est un diterpène extrait à partir de la racine d'une plante. Ce composé a la propriété d'activer de manière spécifique la sous-unité catalytique de l'adénylate cyclase. Pour mesurer son effet sur l'activité de l'adénylate cyclase, 50 μl de forskoline (100 μM) furent ajoutés à des préparations de membranes (en duplicata) et la production d'AMPc fut mesurée tel que décrit précédemment.

Le $\text{GTP}\gamma\text{S}$ est un analogue stable, non hydrolysable, du GTP. Il se lie aux protéines G et les active, ces dernières ne peuvent pas cependant l'hydrolyser pour retourner à leur état inactif, ce qui se traduit par une action stable de la protéine G sur les enzymes effectrices comme l'adénylate cyclase. Pour étudier l'effet du $\text{GTP}\gamma\text{S}$ sur l'activité de l'enzyme, 50 μl de $\text{GTP}\gamma\text{S}$ (10 μM) furent ajoutés à des préparations de membranes (en duplicata) et ensuite la production d'AMPc fut mesurée tel que décrit précédemment.

Pour étudier le couplage entre les récepteurs sérotoninergiques, les protéines G et l'adénylate cyclase, un agoniste stable non sélectif des récepteurs sérotoninergiques fut utilisé, la 5-méthoxytryptamine (5-Me-O-T). La 5-Me-O-T active les récepteurs qui à leur tour activent les protéines G. Ces dernières ont besoin du GTP pour agir sur les enzymes effectrices. Ainsi, pour cette série d'expériences, une concentration de 1 μM de $\text{GTP}\gamma\text{S}$ avec une concentration de 100 μM de 5-Me-O-T furent utilisées pour stimuler l'adénylate cyclase.

Il est connu qu'une concentration de $\text{GTP}\gamma\text{S}$ de 10 μM est saturante pour l'adénylate. Pour évaluer la réponse de l'enzyme à différentes concentrations de $\text{GTP}\gamma\text{S}$, une courbe dose réponse a été effectuée chez des sujets témoins et trois concentrations ont été choisies pour établir des courbes doses réponse chez tous les sujets. Le choix de seulement trois concentrations pour la courbe dose réponse est dû à des raisons économiques. Les concentrations utilisées furent: 100 nM, 500 nM et 10 μM .

5. Analyse statistique

Le logiciel *SigmaStat*, version 2.03 de la compagnie SPSS, a été utilisé pour les analyses statistiques. La corrélation entre l'âge, le délai post-mortem, le poids du cerveau et l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase a été déterminée à l'aide des

coefficients de corrélations de Spearman. Pour analyser l'activité enzymatique en fonction du statut du sujet et du diagnostic de dépendance à l'alcool des analyses des variances (ANOVA) ont été utilisées avec l'ajustement de Bonferroni pour les comparaisons multiples.

6. Dosage des protéines

Les concentrations de protéines ont été déterminées grâce à la méthode colorimétrique de Bradford *et al.* (1979), avec des immunoglobulines (IgG) à des concentrations allant de 0,2 à 1,34 mg/ml pour établir la courbe étalon. Pour 50 µl de membrane à doser, ou de IgG aux différentes dilutions, 2,5 ml de colorant Bio-Rad étaient ajoutés et le tout était vortexé. Après cinq minutes, une lecture était faite au spectrophotomètre à une longueur d'onde de 595 nm.

CHAPITRE 5 : RÉSULTATS

Il n'y avait pas de différence significative entre l'ensemble des suicidés et des témoins faisant partie de cette étude pour ce qui est de l'âge ($t = -0.534$; $df = 20$; $P = 0.599$) et du délai post-mortem ($t = -0.425$; $df = 20$; $P = 0.676$). Les sujets témoins ont été pairés avec les suicidés en ce qui concerne ces deux facteurs. L'âge moyen des suicidés était de $32,8 \pm 9.656$ ans comparativement à $35,2 \pm 11.134$ ans pour les témoins. L'âge des suicidés variait de 19 à 53 ans et celui des témoins de 21 à 51 ans (Figure 13, en Annexe 1). Pour ce qui est du délai post-mortem, la moyenne était de $26,2 \pm 5.096$ h pour les suicidés et de $25,1 \pm 6.691$ h pour les témoins (Figure 13, en Annexe 1). Le délai post-mortem maximum était de 36 heures.

En ce qui concerne les données cliniques par contre, les suicidés se distinguent clairement des témoins. Les suicidés présentent une plus grande proportion de troubles psychiatriques notamment des troubles de substances, des troubles de l'humeur et des troubles de la personnalité. Les données cliniques sont représentées dans le tableau 3. Il est à remarquer que plus de la moitié des suicidés ont été diagnostiqués dépendants à l'alcool ou souffrant de dépression majeure. Au total, 75% des suicidés, soit neuf individus sur 12, souffraient d'un trouble psychiatrique comparativement à 36% chez les témoins. Aussi, il est à remarquer que plusieurs

suicidés présentaient à la fois des troubles de substances et des troubles de l'humeur. En fait, cinq des sept suicidés alcooliques souffraient également de dépression majeure.

Tableau 3: Données cliniques des sujets faisant partie de l'étude.

Diagnostic	Suicidés (n=12)		Témoins (n=10)	
	N	%	N	%
Trouble de substances	7	58	4	36
Alcool	7	58	4	36
Drogues	1	8	2	18
Alcool et drogues	1	8	2	18
Troubles de l'humeur	6	50	2	18
Dépression majeure	6	50	2	18
Troubles de la personnalité	5	42	1	9
Antisociale	3	25	1	9
Limite	2	20	0	0
Total	9	75	4	36

1. Effets de la forskoline et du GTP γ S

Une analyse de variances a été effectuée en fonction du mode de décès (suicidé/témoin) pour les trois conditions expérimentales sous lesquelles l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase a été mesurée (Figure 5). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les suicidés et les témoins en termes d'activité basale ($F=0.781$; $df=1$; $P=0.389$). De même, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les suicidés et les témoins lors de

l'activation de l'enzyme par la forskoline ($F=0.485$; $df=1$; $P=0.496$) et le $GTP\gamma S$ ($F=0.359$; $df=1$; $P=0.557$).

Étant donnée cette absence de différence lorsque les résultats ont été analysés en fonction du mode de décès, une analyse de variance a été effectuée également en fonction du diagnostic d'alcoolisme (alcoolique/normal). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les alcooliques et les sujets normaux en termes d'activité basale ($F=0.00580$; $df=1$; $P=0.940$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée non plus lors de l'activation de l'enzyme par la forskoline ($F=1.143$; $df=1$; $P=0.296$) et le $GTP\gamma S$ ($F=0.310$; $df=1$; $P=0.583$).

Afin d'évaluer l'augmentation réelle de l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase, lorsque stimulée par le $GTP\gamma S$ et par la forskoline par rapport à l'activité basale, les résultats ont été exprimés en termes de pourcentage de la valeur basale pour chaque sujet et analysés en fonction du mode de décès et du diagnostic d'alcoolisme.

Bien qu'il soit possible de constater une plus grande augmentation de la production d'AMPc en présence de forskoline chez les suicidés (532%) comparativement aux témoins (710%), cette différence n'était pas statistiquement

significative ($F=1.655$; $df=1$; $P=0.216$), notamment à cause de la variabilité des résultats (Figure 6). Pour ce qui est de la stimulation de l'enzyme par le $GTP\gamma S$, l'augmentation de la production d'AMPc est aussi moins élevée chez les suicidés (278%) par rapport aux témoins (369%) (Figure 6). Cette différence n'était cependant pas statistiquement significative non plus ($F=2.146$; $df=1$; $P=0.161$).

L'analyse de ces données en fonction du diagnostic d'alcoolisme révèle une augmentation de la production d'AMPc plus importante, lors de la stimulation par la forskoline, chez alcooliques (624%) comparativement aux sujets normaux (535%) (Figure, 6), mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($F=0.497$; $df=1$; $P=0.488$). Pour ce qui est de la stimulation par le $GTP\gamma S$, aucune différence n'a été observée entre les alcooliques (294%) comparativement aux sujets normaux (311%) (Figure 6) ($F= 0.000250$; $df=1$; $P=0.988$).

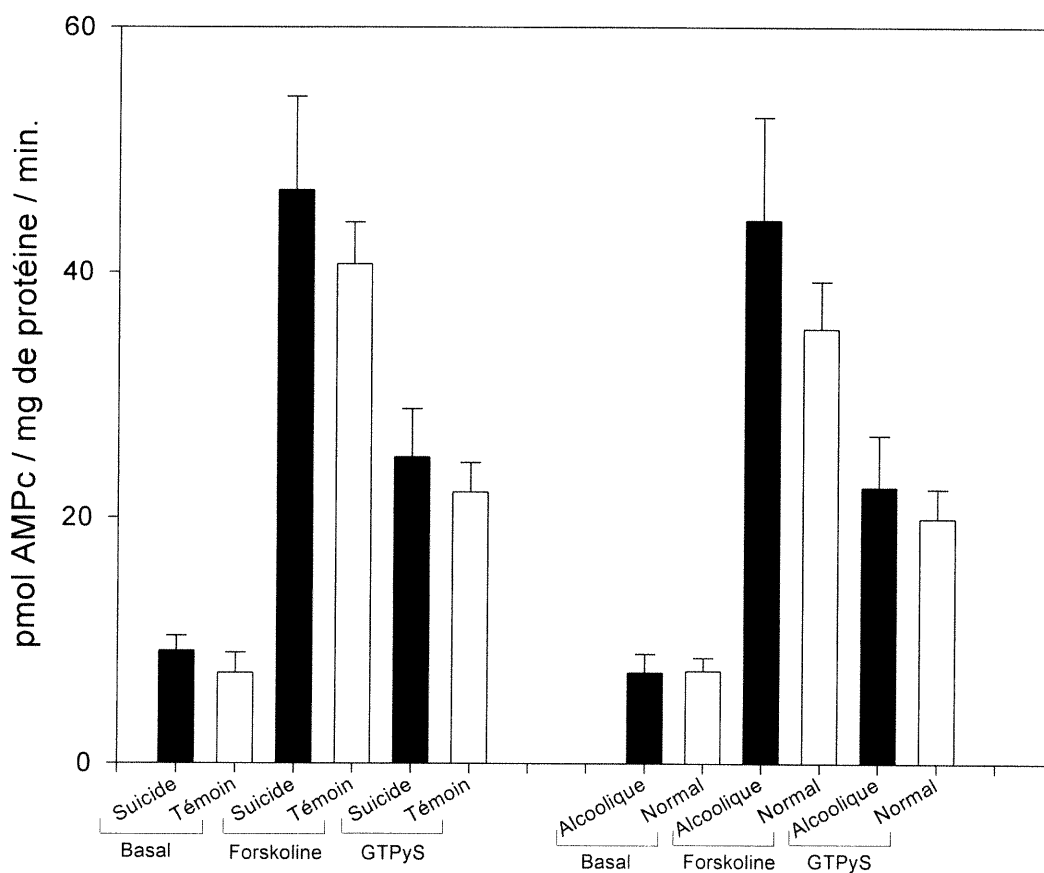


Figure 5 : Représentation graphique de l'activité enzymatique basale de l'adénylate cyclase et sous la stimulation avec de la forskoline et du GTP γ S dans la région BA 8,9. Les sujets ont été divisés en fonction du mode de décès (Suicide/Témoin) et en fonction du diagnostic de dépendance à l'alcool (Alcoolique, Normal).

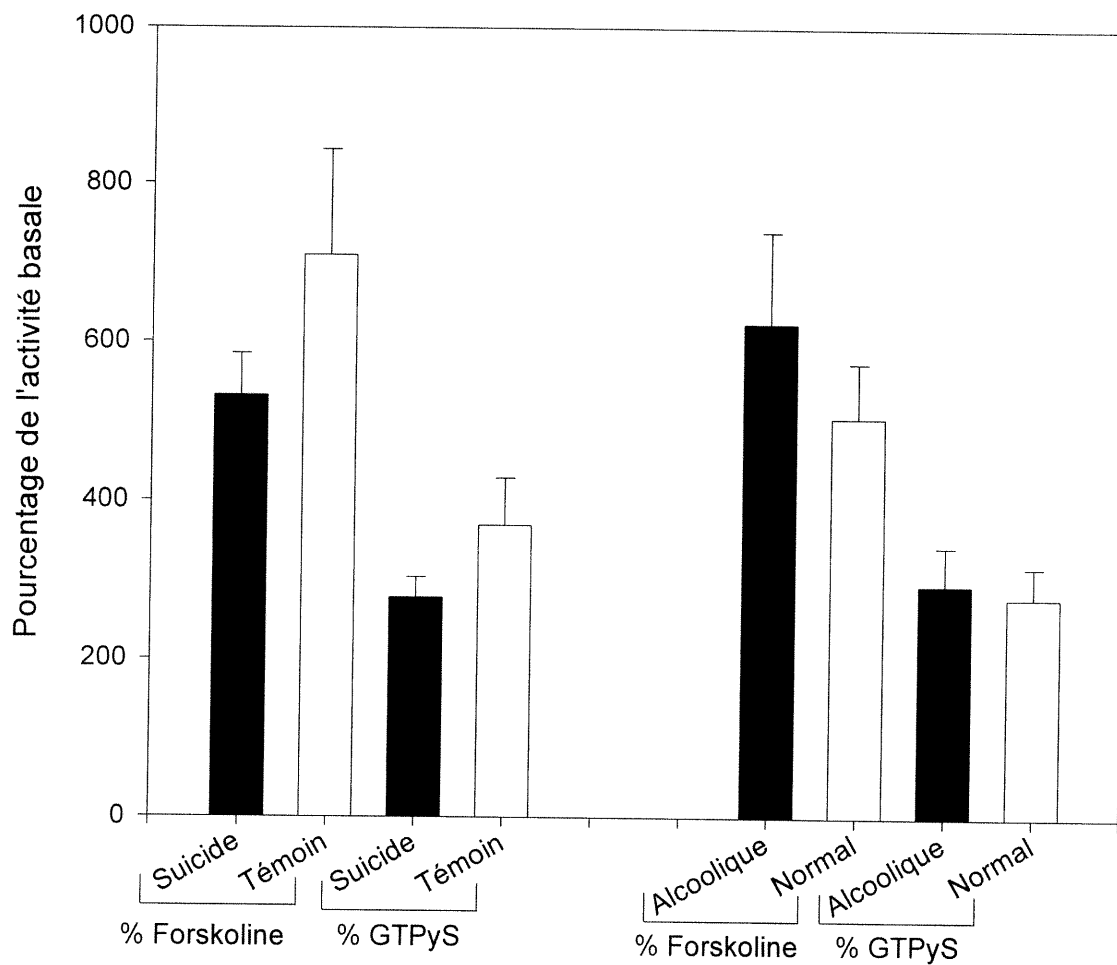


Figure 6 : Représentation graphique de l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase en termes de pourcentage de l'activité basale lors de la stimulation avec la forskoline et le GTP γ S dans la région BA 8,9. Les sujets ont été divisés en fonction du mode de décès (Suicide/Témoin) et en fonction du diagnostic de dépendance à l'alcool (Alcoolique, Normal). Les données sont exprimées en pourcentage de l'activité basale.

2. Effets de la 5-Me-O-T

Afin de comparer le couplage des récepteurs sérotoninergiques avec l'adénylate cyclase entre les sujets faisant partie de cette étude, la stimulation de l'enzyme avec un agoniste non sélectif, la 5-Me-O-T, a été étudiée. Ainsi, l'activité de l'enzyme a été étudiée sous trois conditions expérimentales, à savoir sans stimulation (activité basale), lorsque stimulée avec du GTP γ S et lorsque stimulée avec de la 5-Me-O-T en plus du GTP γ S.

L'ensemble des sujets a été analysé pour déterminer si la 5-Me-O-T avec le GTP γ S stimulent davantage l'enzyme que le GTP γ S seul. L'activité enzymatique de l'adénylate cyclase est plus élevée lorsque cette dernière est stimulée autant avec le GTP γ S seul ($t=5.475$; $df=2$; $P<0.001$), qu'en présence de 5-Me-O-T ($t= 3.983$; $df=2$; $P<0.001$) par rapport à l'activité basale. Cependant, bien qu'une stimulation plus forte soit observée lors de la stimulation avec le GTP γ S et la 5-Me-O-T, par rapport à la stimulation avec le GTP γ S seul, cette différence n'était pas statistiquement significative ($t= 1.492$; $df=2$; $P=0.432$).

Pour cette série d'expériences, une analyse des variances a également été effectuée en fonction du mode de décès (suicidés/témoins) pour les trois conditions expérimentales. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée

entre les suicidés et les témoins que ce soit pour l'activité basale ($P=0.920$), lors de la stimulation avec le $GTP\gamma S$ ($P=0.294$) ou lors de la stimulation avec la 5-Me-O-T en plus du $GTP\gamma S$ ($P=0.274$).

Lorsque l'augmentation de l'activité enzymatique de l'enzyme a été exprimée en termes de pourcentage de l'activité basale, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les suicidés et les témoins que ce soit lors de la stimulation avec le $GTP\gamma S$ seul ($P=0.620$) ou avec la 5-Me-O-T ($P=0.586$).

Contrairement à la précédente série d'expériences, l'analyse des résultats en fonction du diagnostic d'alcoolisme n'a pas pu être effectuée ici à cause du petit nombre de sujets. En effet, parmi tous les sujets choisis pour cette série d'expériences, seulement trois ont été diagnostiqués comme souffrant d'alcoolisme.

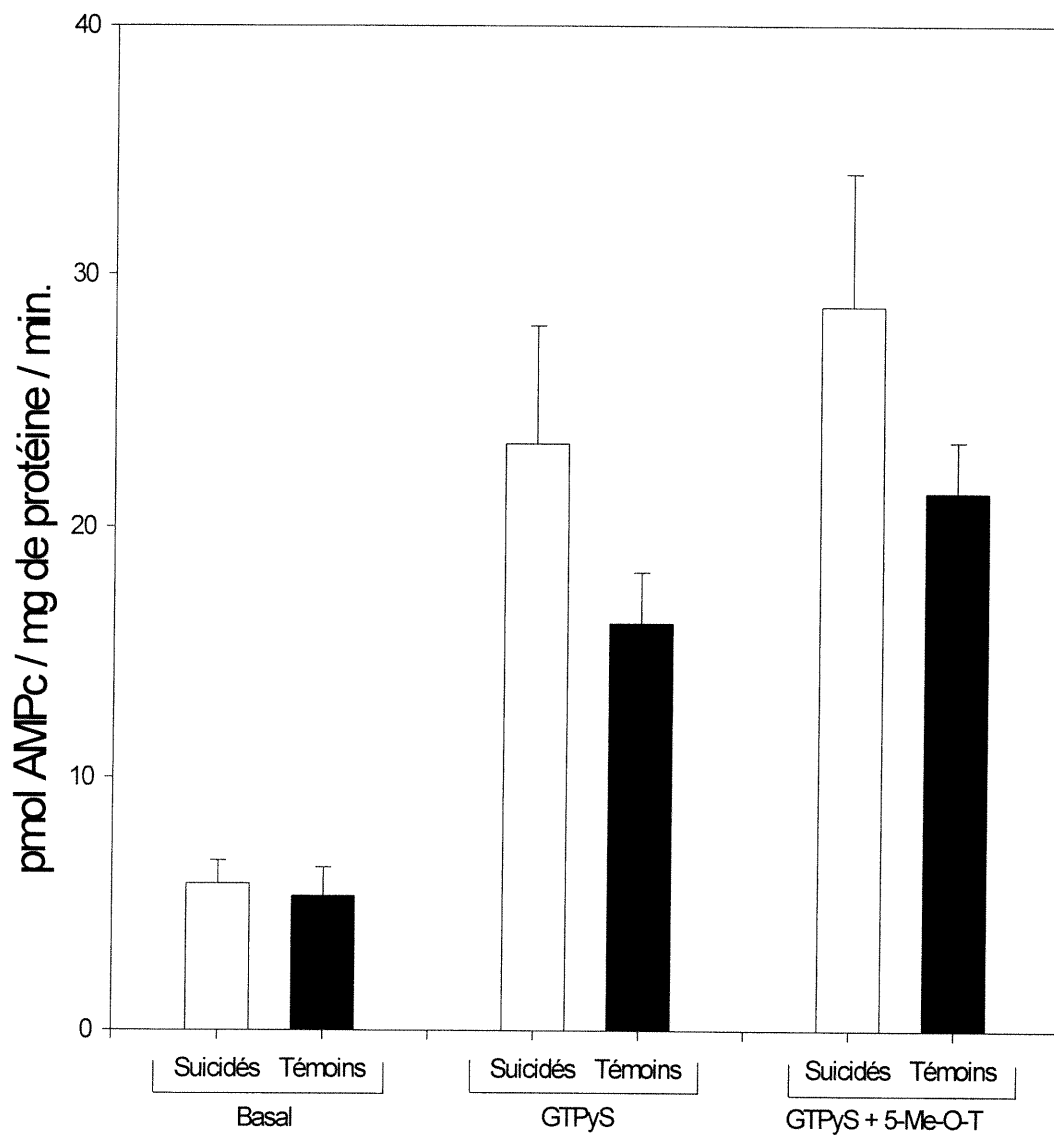


Figure 7. Représentation graphique de l'activité enzymatique basale de l'adénylate cyclase et sous la stimulation avec de la forskoline et du GTP γ S dans la région BA 8,9. Les sujets ont été divisés fonction du mode de décès (suicidés/témoins).

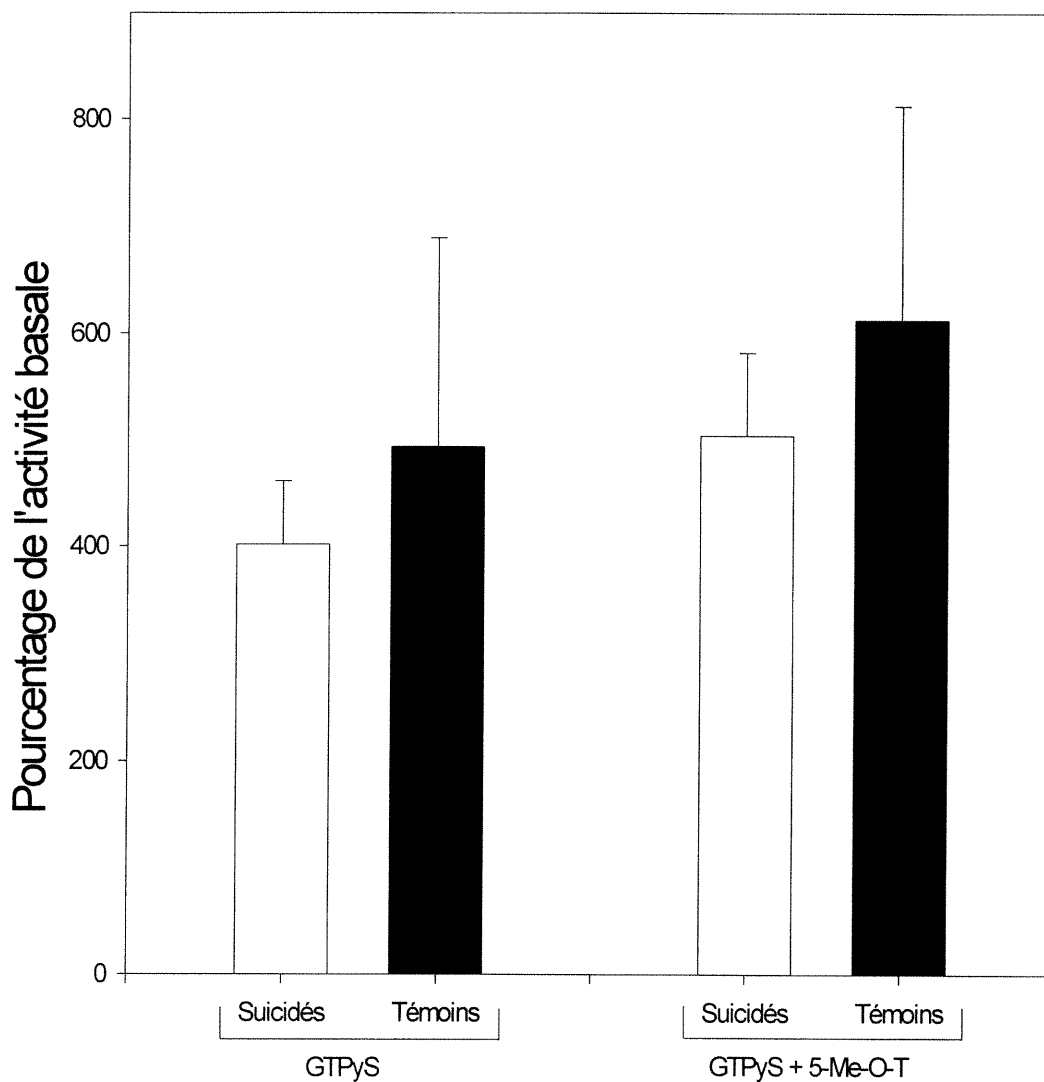


Figure 8 . Représentation graphique de l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase en termes de pourcentage de l'activité basale lors de la stimulation avec du GTP γ S seul et du GTP γ S en présence de 5-Me-O-T dans la région BA 8,9. Les sujets ont été divisés fonction du mode de décès (suicidés/témoins). Les données sont exprimées en pourcentage de l'activité basale.

3. Concentrations subsaturantes de GTP γ S

Dans cette série d'expériences, en plus de l'activité basale de l'adénylate cyclase, son activité a été étudiée lorsque stimulée par trois concentrations de GTP γ S. Ces concentrations sont 100 mM, 500 mM et 10 μ M. Cette dernière concentration stimule l'enzyme à produire un maximum d'AMPc. Les deux premières concentrations sont quant à elles subsaturantes. Pour cette série d'expériences, tous les sujets faisant partie de la banque de cerveaux et dont l'autopsie psychologique avait été complétée ont été inclus afin d'obtenir un maximum de puissance statistique.

L'analyse des variances n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre le groupe de suicidés et celui des témoins en termes d'activité enzymatique que ce soit pour l'activité basale ($F=0.00270$; $df=1$; $P=0.959$), ou pour les différentes concentrations de GTP γ S utilisées [$F=0.108$; $df=1$; $P(100\text{mM})=0.745$]; ($F=0.0298$; $df=1$; $P(500\text{mM})=0.865$); ($F=0.0666$; $df=1$; $P(10\mu\text{M})=0.799$)]. Encore une fois la variabilité des résultats était assez importante, ce qui enlève beaucoup de puissance statistique à l'étude (figure 9). Lorsque exprimés en termes de pourcentage de l'activité basale, aucune différences statistiquement significative n'a non plus été observée entre les suicidés et les témoins pour les trois concentrations de GTP γ S utilisées [$F=0.274$; $df=1$; $P(100\text{mM})=0.607$]; ($F=0.0911$; $df=1$; $P(500\text{mM})=0.766$); ($F=0.0768$; $df=1$; $P(10\mu\text{M})=0.785$)] (figure 10).

Des analyses de variances ont été effectuées également en fonction du diagnostic de dépendance à l'alcool chez les sujets faisant partie de l'étude. Ainsi, lorsque les sujets ont été groupés en alcooliques et normaux, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre ces deux groupes en ce qui concerne l'activité basale de l'enzyme ($F=0.0139$; $df=1$; $P=0.907$). Par contre, l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase est, de manière statistiquement significative, plus importante lorsque stimulée par les trois concentrations de $GTP\gamma S$ utilisées chez les sujets alcooliques par rapport aux sujets normaux [$(F=21.82$; $df=1$; $P(100mM)=<0.001$); ($F=15.424$; $df=1$; $P(500mM)=<0.001$); ($F=8.754$; $df=1$; $P(10\mu M)=0.008$)] (figure 11). Lorsque exprimés en termes de pourcentage de l'activité basale, ces résultats sont également statistiquement significatifs pour les trois concentrations de $GTP\gamma S$ [$(F=12.804$; $df=1$; $P(100mM)=0.002$); ($F=10.619$; $df=1$; $P(500mM)=0.004$); ($F=6.349$; $df=1$; $P(10\mu M)=0.02$)] (figure 12).

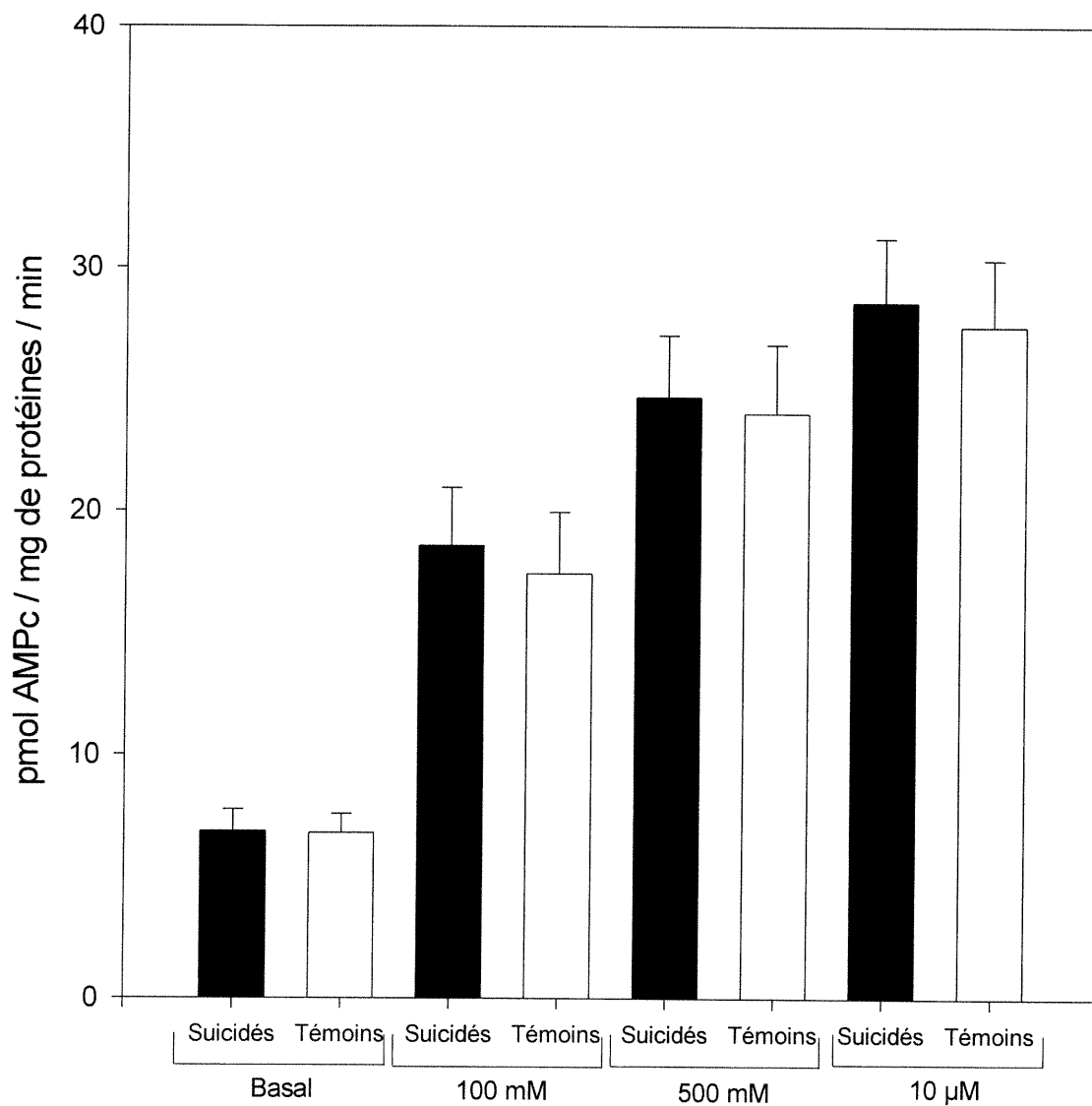


Figure 9 . Représentation graphique de l'activité enzymatique basale de l'adénylate cyclase et sous la stimulation avec trois concentrations de $GTP\gamma S$ dans le BA 8,9. Les sujets ont été divisés fonction du mode de décès (Suicidés/Témoins).

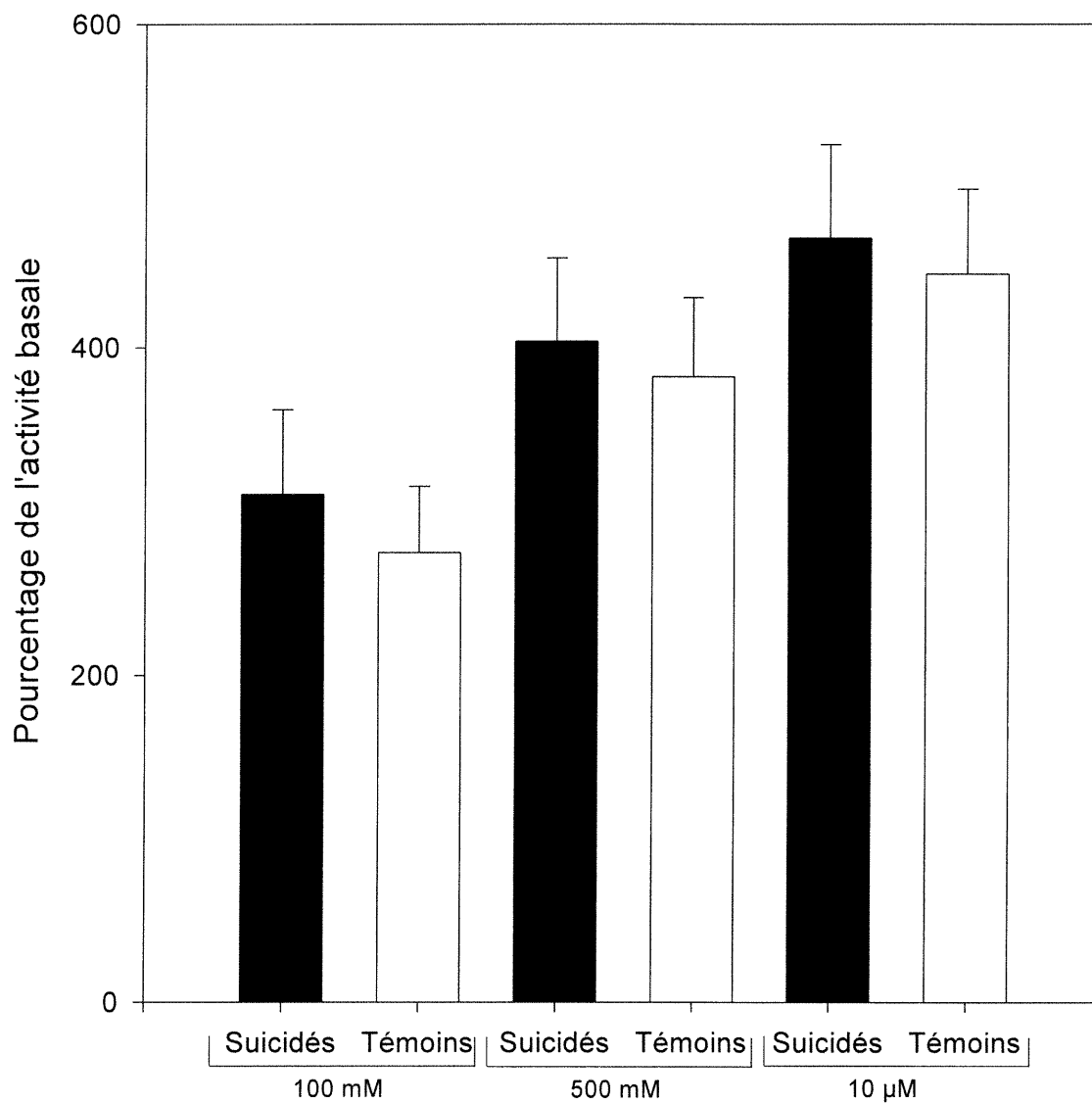


Figure 10. Représentation graphique de l'activation de l'adénylate cyclase dans le BA 8,9 par trois différentes concentrations de GTP γ S. Les sujets ont été divisés fonction du mode de décès (Suicidés/Témoins). Les données sont exprimées en pourcentage de l'activité basale.

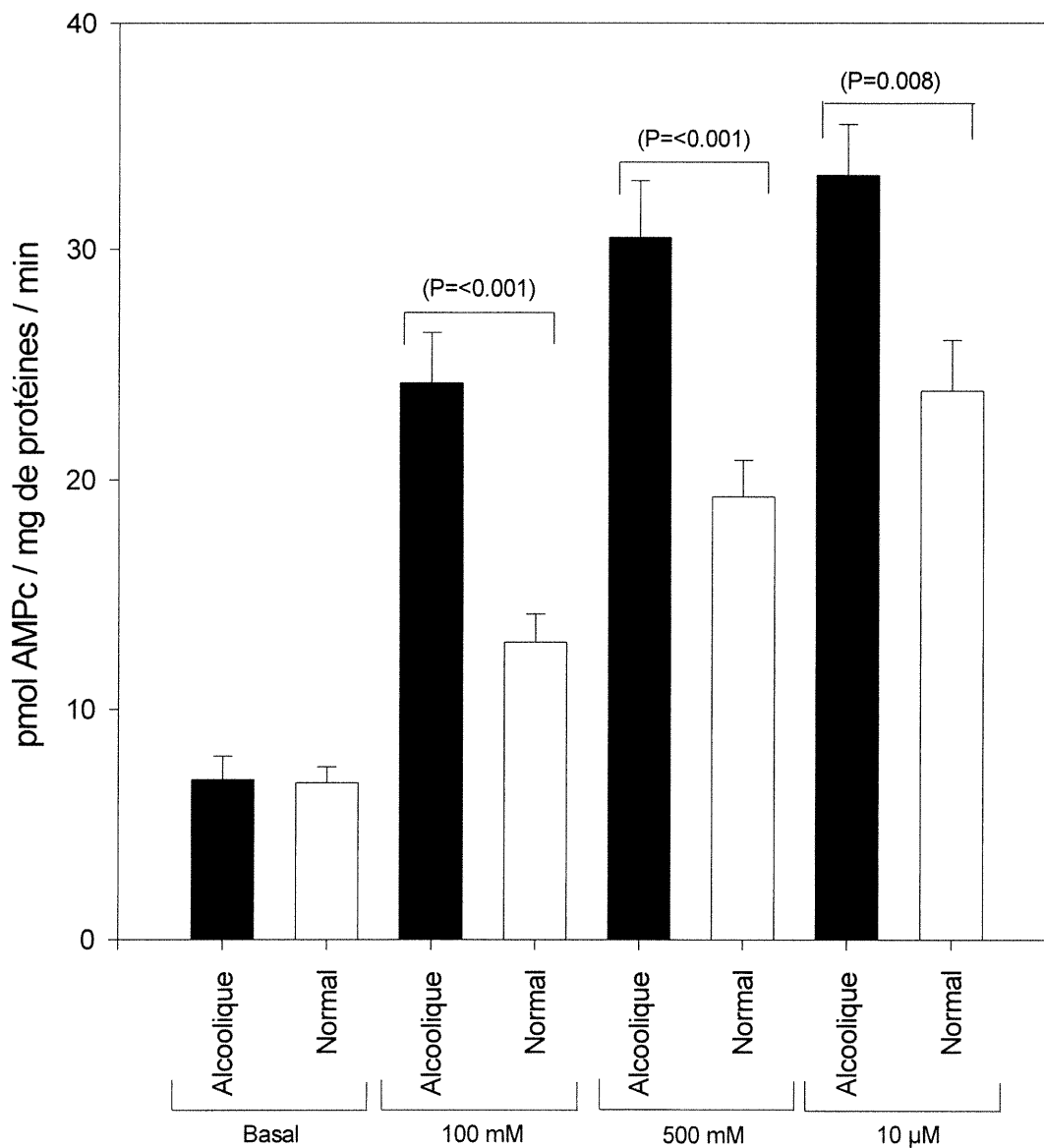


Figure 11 . Représentation graphique de l'activité enzymatique basale de l'adénylate cyclase et sous la stimulation avec trois concentrations de GTP γ S dans le BA 8,9. Les sujets ont été divisés fonction du diagnostic de dépendance à l'alcool (Alcoolique, Normal).

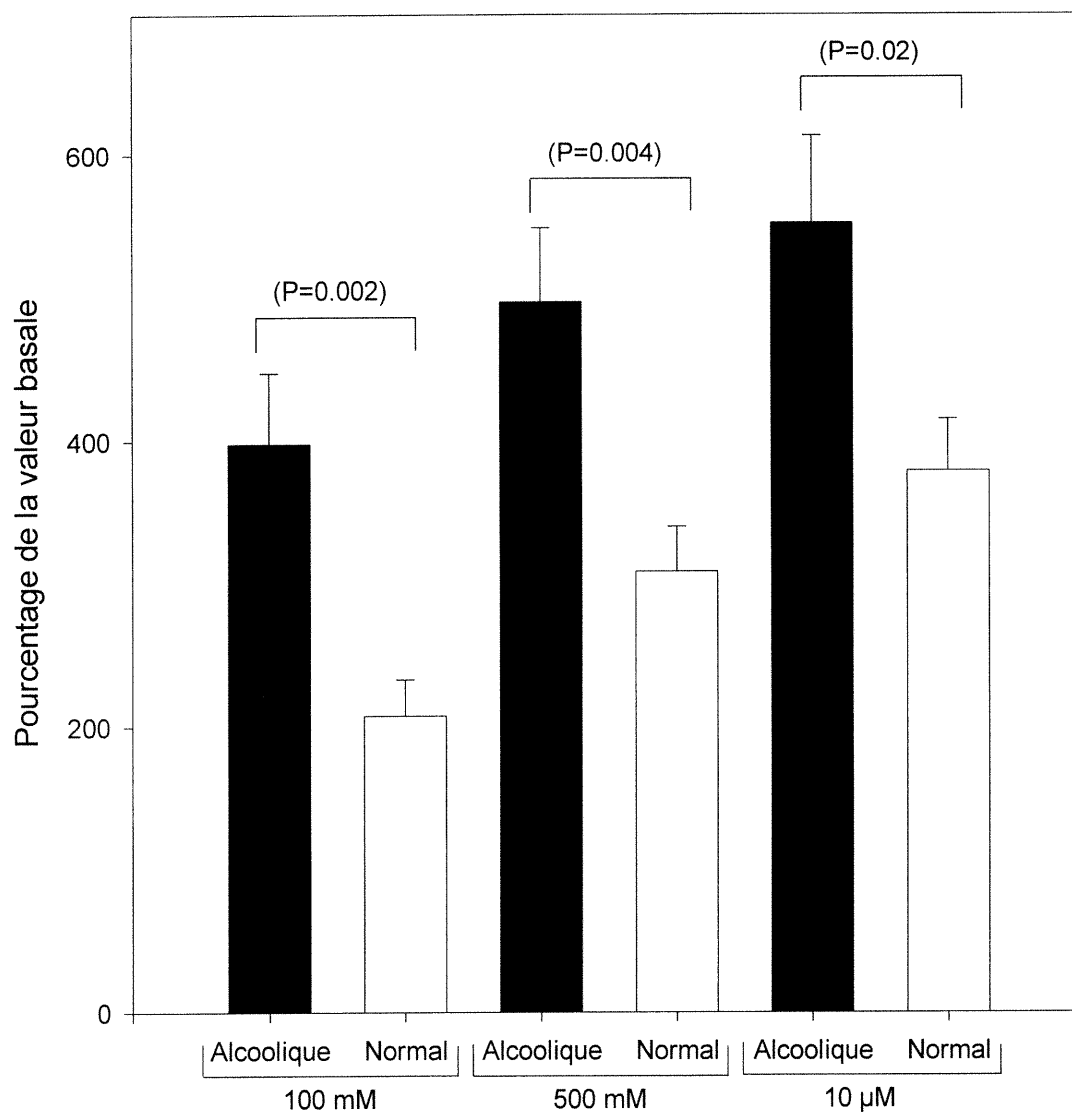


Figure 12. Représentation graphique de l'activation de l'adénylate cyclase dans le BA 8,9 par trois différentes concentrations de GTP γ S. Les sujets ont été divisés en fonction du diagnostic de dépendance à l'alcool (Alcoolique, Normal). Les données sont exprimées en pourcentage de l'activité basale.

CHAPITRE 6 : DISCUSSION

Au cours de cette étude, l'activité d'une enzyme, l'adénylate cyclase a été mesurée sous diverses conditions expérimentales permettant d'évaluer diverses étapes de son activation. Plusieurs facteurs pouvant influencer l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase ont été analysés. Aucun effet sur son activité n'a cependant été révélé en ce qui concerne l'âge et le délai post-mortem. Le fait que le délai post-mortem n'influence pas la production d'AMPc est encourageant pour l'investigation d'autres systèmes de production de seconds messagers. Aucune corrélation a été observée entre l'AMPc produit et le poids du cerveau.

1. Activité de la sous-unité catalytique de l'enzyme, couplage avec les protéines G hétérotrimériques

L'étude des effets de la forskoline, qui active de façon directe la sous-unité catalytique de l'adénylate cyclase et des effets du GTP γ S qui active l'enzyme via l'action de la protéine Gs, n'a pas permis d'obtenir des résultats concluants en ce qui concerne l'implication de cette enzyme dans le phénomène du suicide. Ainsi, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les suicidés et les témoins pour les trois conditions expérimentales. Il faut mentionner qu'une des

raisons de cela est le manque de puissance statistique, dû d'une part au petit échantillon utilisé et d'autre part à la grande variabilité des résultats. Afin de donner plus de puissance statistique à l'étude, les données sur la production d'AMPc lors de la stimulation de l'enzyme ont été exprimées en termes de pourcentage de la production basale.

Une des caractéristiques saillantes des sujets faisant partie de l'étude était la présence d'alcoolisme dans une majorité des suicidés (tableau 3). Ceci illustre bien la réalité du phénomène du suicide où une grande partie de victimes souffrent d'alcoolisme tel que mentionné précédemment. Ainsi, puisque qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les suicidés et les témoins, une analyse des résultats a été entreprise en fonction du diagnostic de dépendance à l'alcool obtenu grâce à l'autopsie psychologique. Cependant, cette analyse a donné encore une fois des résultats négatifs, notamment en raison d'une variabilité importante entre les sujets d'un même groupe. De plus, il faut mentionner que certains sujets faisant partie de cette étude ont été exclus lorsque les données de l'autopsie psychologique ont été obtenues réduisant ainsi le nombre de sujets. Les raisons de ceci sont le refus par certaines familles de collaborer à l'autopsie psychologique et l'utilisation par certains sujets de drogues au moment de leur décès.

2. Couplage entre les récepteurs sérotoninergiques et l'adénylate cyclase : effets de la 5-Me-O-T

La production d'AMPc par l'adénylate cyclase a été stimulée par l'activation des récepteurs sérotoninergiques par un agoniste non sélectif, la 5-Me-O-T. Une certaine augmentation par rapport à l'activité basale et par rapport à la stimulation avec le GTP γ S seul a été observée. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative. Il faudra augmenter l'échantillon pour donner plus de puissance statistique à l'étude car la variabilité des résultats était ici aussi très importante. Ce résultat semble quand même indiquer que l'effet net produit par cet agoniste dans la région BA 8,9 en est un de modulation positive de l'activité de l'adénylate cyclase. Ainsi, dans cette région du cerveau humain, souvent pointée comme étant impliquée dans le contrôle des émotions, la sérotonine aurait un effet positif sur l'activité de ce système de transduction. Une augmentation de la production d'AMPc par cet agoniste non sélectif et par le GTP γ S indiquerait que les récepteurs sérotoninergiques présents dans cette région du cerveau humain sont couplés majoritairement à des protéines Gs qui stimulent l'activité de l'adénylate cyclase. Parmi les récepteurs sérotoninergiques dans le cerveau humain, il y a trois types de récepteurs couplés à des Gs et stimulant la production d'AMPc. Il y a premièrement les récepteurs 5-HT₆ et 5-HT₇, très peu présents dans le cerveau et finalement les récepteurs de type 5-HT₄ souvent présents dans le cortex cérébral chez

l'humain (Bonaventure *et al.*, 1999). Une étude avait par le passé démontré que la 5-Me-O-T agissait dans le cortex frontal comme agoniste complet en stimulant l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase et que cet effet était obtenu via des récepteurs de type 5-HT₄ (Monferini *et al.*, 1993). Les autres récepteurs sérotoninergiques trouvés dans le cortex frontal sont ceux de la famille 5-HT₁ (Monferini *et al.*, 1993). Ces récepteurs, couplés à des protéines Gi, inhibent l'activité de l'adénylate cyclase. Il a été démontré que des sous-types de récepteurs de cette famille sont régulés à la hausse chez des victimes de suicide dans certaines régions du cerveau (Stockmeier *et al.* 1998). Cependant, étant donné que l'agoniste sérotoninergique 5-Me-O-T a plutôt stimulé l'enzyme, il est peu probable que cet agoniste agisse sur des membres de la famille de récepteurs 5-HT₁ dans le cortex frontal.

En ce qui concerne l'analyse des résultats en fonction du mode de décès et du diagnostique de dépendance à l'alcool, aucune différence significative n'a été observée. Ainsi, le couplage entre les récepteurs sérotoninergiques et l'adénylate cyclase via les protéines G ne serait pas impliqué dans le phénomène du suicide ni dans la dépendance à l'alcool.

3. Couplage de l'adénylate avec les protéines G : effet de concentrations subsaturantes de GTP γ S

L'activité enzymatique de l'adénylate cyclase a été étudiée lorsque stimulée par des concentrations de GTP γ S éprouvées comme n'induisant pas une réponse maximale (100nM et 500nM) et par une concentration induisant une réponse maximale (10 μ M). Le fait de mesurer l'activité de l'enzyme avec trois concentrations de GTP γ S, devait permettre de mettre en évidence des différences subtiles d'activité entre les groupes qui seraient passées inaperçues lorsque l'enzyme est stimulée de façon maximale.

Dans cette série d'expériences, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les suicidés et les témoins que se soit pour l'activité basale de l'enzyme ou lors de la stimulation avec les différentes concentrations de GTP γ S. Cette absence de différence est en partie due à un manque de puissance statistique car le nombre de sujets n'était que de 12 suicidés et de 10 témoins pour un total de 22 sujets (Tableau. 3). Une des contraintes rencontrées pour l'utilisation des sujets de la banque de cerveaux pour la présente étude était le fait que l'autopsie psychologique n'avait été complétée que pour une partie des sujets. Ainsi, pour une bonne partie des sujets de la banque de cerveaux, les données concernant les diagnostics de dépression

et de dépendance l'alcool n'étaient pas disponibles au moment de faire les expériences.

Lorsque les sujets ont été divisés en fonction du diagnostic de dépendance à l'alcool, une différence frappante a été constatée entre les alcooliques et les sujets normaux. Ainsi, bien que l'activité basale de l'enzyme ne diffère pas entre ces deux groupes de sujets, lors de la stimulation avec les différentes concentrations de GTP γ S, l'activité de l'enzyme mesurée par la production d'AMPc, a été significativement plus élevée chez les alcooliques. Cette différence est très importante, en fait l'enzyme est presque deux fois plus active chez les alcooliques et la différence est statistiquement significative pour les trois concentrations.

4. Effet de l'alcool sur l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase

À la lumière de ces résultats, on peut supposer que le système second messenger de l'adénylate cyclase n'est pas altéré au niveau du couplage des récepteurs sérotoninergiques avec l'enzyme, ni au niveau de l'enzyme elle-même. Cependant, il semble que l'alcool exerce une influence sur la production d'AMPc au niveau du couplage de l'enzyme avec les protéines Gs.

Pour la dernière série d'expériences, tous les sujets dont l'autopsie psychologique avait été complétée au moment de faire les expériences ont été inclus afin de maximiser le puissance statistique. Un des problèmes dans les deux premières séries d'expériences était justement la grande variabilité des résultats. Dans le cas de l'adénylate cyclase, il était évident dès le début de cette étude, que la présence d'un nombre facteurs pouvant avoir une influence sur son activité enzymatique, ferait de son étude des plus complexes. La variabilité si élevée observée entre les sujets, à l'intérieur même du groupe de suicidés ou des témoins en témoigne. Les sources de variabilité, autres que l'erreur expérimentale, peuvent ainsi être nombreuses. Dans deux expériences semblables réalisées au milieu des années 90 (Lowther *et al.*, 1996; Cowburn *et al.*, 1994) sur des sujets victimes de suicide et des témoins, les auteurs ont considéré diverses caractéristiques cliniques obtenues lors de l'autopsie psychologique, en vue de subdiviser les groupes dans le but d'homogénéiser ces derniers. Ainsi, ils ont subdivisé les groupes suicide et témoin en fonction de divers paramètres comme le groupe d'âge, la prise d'antidépresseurs, le diagnostic psychiatrique et la façon de se suicider. Les résultats sont cependant quelque peu décevants car ils se sont retrouvés devant nombreux groupes de sujets mais encore une fois avec une variabilité trop grande à l'intérieur des groupes. Ainsi, pendant que Cowburn *et al.* (1994) trouvent une activité enzymatique plus faible de l'adénylate cyclase chez les suicidés par rapport aux témoins, Lowther *et al.* (1996) ne trouvent qu'une tendance dans ce sens mais sans différence statistiquement significative. Ce

manque de signifiante statistique a été interprété dans cette dernière étude comme la conséquence d'un manque de puissance statistique même si leur échantillon était très vaste. Ces études n'ont pas considéré la consommation d'alcool comme un facteur pouvant influencer l'activité de l'enzyme.

L'alcool est une molécule aliphatique, c'est-à-dire qu'elle peut tout aussi bien évoluer dans un milieu hydrophile, comme les liquides corporels et le sang, qu'hydrophobe et donc traverser facilement les membranes et pénétrer dans le cerveau. De plus, il est bien connu qu'un des effets physiologiques de l'alcool est d'altérer la solubilité membranaire. On a démontré que l'alcool pouvait altérer les propriétés physico-chimiques de la membrane notamment en ce qui concerne des propriétés comme sa fluidité (Peoples et al., 1996), sa viscosité et la distribution des lipides qui la composent (Deitrich et al., 1989). Puisque l'adénylate cyclase est une protéine qui se déplace dans la membrane afin de former des complexes actifs notamment avec les protéines G, il n'est pas surprenant de constater que l'alcool est un facteur modulateur de l'activité de cette enzyme. Les protéines G aussi pourraient être affectées par ces changements physico-chimiques car elles doivent se déplacer et changer de conformation à l'intérieur de la membrane lors de l'activation de l'adénylate cyclase.

Quoi qu'il en soit, ces résultats confirment des expériences effectuées chez des

cellules de souris *in vitro* et qui ont démontré que l'alcool potentialise l'activation de l'adénylate cyclase par les protéines G au niveau cortical (Saito *et al.*, 1985). Une étude plus récente met par ailleurs en doute ces résultats chez l'humain. Ainsi, Szegedi *et coll.* (1998) se sont penchés sur l'activité de l'enzyme dans les lymphocytes de sujets ayant été admis à l'urgence pour des problèmes de consommation d'alcool. Ils ont constaté que l'enzyme présente un niveau d'activité significativement plus élevé pendant la période de sevrage mais que son activité revient au niveau normal après la désintoxication. Ainsi, l'enzyme semble être affectée par le niveau d'alcool dans le sang. Il aurait été intéressant de corréler l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase avec le taux d'alcool dans le sang des sujets au moment de leur décès. Malheureusement, les prélèvements sanguins pour fins d'analyse toxicologique ne se font pas de manière routinière au bureau du Coroner. Ainsi, on ne disposait de données sur le taux d'alcool dans le sang que pour quelques sujets. Il serait intéressant dans l'avenir de faire des prélèvements sanguins chez les nouveaux sujets pour fins d'analyse toxicologique afin de vérifier s'il existe une corrélation entre le taux d'alcool dans le sang et l'activité de l'enzyme dans le cortex frontal chez les humains.

Enfin, il est possible que cette capacité de l'alcool à aggraver les risques de suicide chez les sujets souffrant de troubles de l'humeur soit due, au moins en partie, au fait que l'alcool provoque chez les consommateurs chroniques, une perte

neuronale sélective. Cette perte neuronale a été observée principalement au niveau du lobe frontal par résonance magnétique (Pfefferbaum *et al.*, 1997) et plus précisément en histologie post-mortem, au niveau du cortex frontal supérieur (Krill *et al.*, 1997; Mann *et al.*, 1995) et de l'hippocampe (Bengochea et Gonzalo, 1990). Ces régions sont connues comme étant impliquées dans le contrôle de l'agressivité et des émotions. Ainsi, une neurodégénérescence spécifique dans ces régions pourrait expliquer pourquoi autant de suicidés sont alcooliques.

CHAPITRE 7: CONCLUSION

Certaines études ont démontré que la consommation d'alcool en fin de semaine chez les jeunes en Finlande, coïncide avec une augmentation du nombre de suicides chez les jeunes dans cette même période (Pirkola et al., 1997). Il est bien connu que l'alcool sur le plan comportemental provoque une perte des inhibitions ce qui permettrait une augmentation de l'impulsivité et de l'agressivité caractéristiques de l'état de détresse et de désespoir dans lequel les sujets suicidaires se trouvent. Ceci jumelé à une possible altération du système monoaminergique et peut-être même des systèmes seconds messagers associés, conférerait une susceptibilité pouvant constituer un cocktail fatal chez les alcooliques dépressifs.

Il est impossible de confirmer, à la lumière des résultats obtenus, l'implication du système second messenger de l'adénylate cyclase dans le phénomène du suicide. Ainsi, aucune différence n'a été observée que ce soit au niveau de l'activation par les récepteurs sérotoninergiques, du couplage avec les protéines G ou de l'activité de la sous-unité catalytique entre les suicidés et les témoins. Il faudrait continuer les expériences avec un nombre de sujets plus élevé afin de donner plus de puissance statistique à l'étude. Une des difficultés pour l'étude des systèmes seconds messagers est la grande variabilité dans l'activité de ces systèmes.

La dépendance à l'alcool et peut-être même le taux d'alcool dans le sang, exercent une influence très importante sur l'enzyme en potentialisant l'activation de cette dernière par les protéines Gs. En effet, pour les trois concentrations de GTP γ S, une augmentation de l'activité de l'enzyme a été constatée chez les sujets alcooliques comparativement aux non alcooliques. Cet effet, se situe de façon spécifique au niveau de l'activation de l'enzyme par les protéines G car au niveau de l'activité basale aucune différence n'a été observée entre sujets alcooliques et non alcooliques. Par ailleurs, des concentrations subsaturantes de GTP γ S semblent plus appropriées pour mettre en évidence les différences subtiles d'activation de ce système second messenger.

En conclusion, le suicide est un problème majeur de santé publique au Canada dont l'impact en termes d'années de vie perdues le situe au deuxième rang, tout juste après les maladies cardiaques. La prévention du suicide passe par l'identification d'une population à risque. Des études comme celle-ci sur les altérations neurochimiques dans le cerveau des victimes du suicide devrait permettre de faciliter la tâche aux intervenants du milieu de la santé pour identifier une population à risque. De plus, des études de ce genre pourraient permettre la mise au point de nouvelles techniques thérapeutiques plus spécifiques et performantes pour traiter les personnes atteintes de troubles mentaux qui les prédisposent au suicide.

LISTE DES RÉFÉRENCES

- Agartz, I., Momenan, R., Rawlings, R.R., Kerich, M.J., & Hommer, D.W. (1999). Hippocampal volume in patients with alcohol dependence., *Arch. Gen. Psychiatry*, **56**, 356-363.
- Agren, H. (1980). Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlating with monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid: II. Suicide., *Psychiatry Res.*, **3(2)**, 225-236.
- Agren, H. (1983). Life at risk: markers of suicidality in depression., *Psychiatr Dev.*, **1(1)**, 87-103.
- Allebeck, P. & Allgulander, C. (1990). Suicide among young men: Psychiatric illness, deviant behaviour and substance abuse., *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **81**, 565-570.
- Arango, V., Underwood, M.D., Gubbi, A.V. & Mann, J.J. (1995). Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims., *Brain Res.*, **688(1-2)**, 121-133.
- Arato, M., Banki, C.M., Nemeroff, C.B. & Bissette, G. (1986). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and suicide., *Ann N Y Acad Sci.*, **487**, 263-70.
- Arato, M., Banki, C.M., Bissette, G. & Nemeroff, C.B. (1989). Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psychiatry*, **25(3)**, 355-9.
- Artigas F., Celada P., Laruelle M., & Adell A. (2001) How does pindolol improve antidepressant action? *Trends Pharmacol Sci* **22**, 224-228.
- Artigas F., Romero L., De Montigny C., & Blier P. (1996) Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT1A antagonists. *Trends Neurosci* **19**, 378-383.
- Asberg, M., Traskman, L. & Thoren, P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*, **33(10)**, 1193-1197

- Banki, C.M., Bissette, G., Arato, M., O'Connor, L. & Nemeroff, C.B. (1987). CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia., *Am J Psychiatry*, **144**(7), 873-877.
- Banki, C.M., Karmacsi, L., Bissette, G. & Nemeroff, C.B. (1992). CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse., *Eur Neuropsychopharmacol.*, **2**(2), 107-113.
- Barber M. E., Marzuk P. M., Leon A. C., & Portera L. (2001) Gate questions in psychiatric interviewing: the case of suicide assessment. *J Psychiatr Res* **35**, 67-69.
- Barraclough, B.M., Bunch, J., Nelson, B. & Sainsbury, P.A. (1974). A hundred cases of suicide: clinical aspects., *British Journal of Psychiatry*, **125**, 355-373.
- Beautrais, A.L., Joyce, P.R. & Mulder, R.T. (1996). Risk factors for serious suicide attempts among youths aged 13 through 24 years., *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **35**, 1174-1182.
- Berman, A.L. & Schwartz, R.H. (1990). Suicide attempts among adolescents drug users., *American Journal of Diseases of Children*, **144**, 310-314.
- Beskow, J., Gottfries, C.G., Roos, B.E. & Winblad, B. (1976). Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain: post mortem studies in a group of suicides and in a control group., *Acta Psychiatr Scand.*, **53**(1), 7-20.
- Blier, P., Bergeron, R. & de Montigny, C. (1997). Selective activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors induces rapid antidepressant response., *Neuropsychopharmacology*, **16**(5), 333-8.
- Blier P. & De Montigny C. (1997) Le système à sérotonine et la réponse antidépressive. *Médecine/Sciences* **13**, 519-526.
- Bonaventure, P., Hall, H., Gommeren, W., Cras, P., Langlois, X., Jurzak, M. & Leysen, J.E. (2000). Mapping of serotonin 5-HT₄ receptor mRNA and ligand binding sites in the post-mortem human brain., *Synapse*, **36**(1), 35-46.
- Bostwick J. M. & Pankratz V. S. (2000) Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* **157**, 1925-1932.

- Bourne, H.R., Bunney, W.E. Jr., Colburn, R.W., Davis, J.M., Davis, J.N., Shaw, D.M. & Coppen, A.J. (1968). Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients., *Lancet*, **2(7572)**,805-808.
- Bremner J. D., Narayan M., Anderson E. R., Staib L. H., Miller H. L., & Charney D. S. (2000) Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* **157**, 115-118.
- Brent, D.A., Perper, J.A., Goldstein, C.E., Kolko, D.J., Allan, M.J., Allman, C.J. & Zelenak, J.P. (1988). Risk factors for adolescent suicide: a comparison of adolescent suicide victims with suicidal inpatients., *Archives of General Psychiatry*, **45**, 581-588.
- Brown, G.L., Goodwin, F.K., Ballenger, J.C., Goyer, P.F. & Major, L.F. (1979). Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites., *Psychiatry Res.*, **1(2)**, 131-139.
- Brown, B.L., Ekins, R.P. & Albano, J.D.M. (1972). Saturation assay for cyclic AMP using endogenous binding protein., *Adv Cyclic Nucleotide Res.*, **2**, 25-40
- Bunney, W.E. Jr., Fawcett, J.A., Davis, J.M. & Gifford, S. (1969). Further evaluation of urinary 17-hydroxycorticosteroids in suicidal patients., *Arch Gen Psychiatry*, **21(2)**,138-50.
- Caldecott-Hazard, S., Morgan, D.G., DeLeon-Jones, F., Overstreet, D.H. & Janowsky, D. (1991). Clinical and biochemical aspects of depressive disorders: II. Transmitter/receptor theories., *Synapse*, **9(4)**, 251-301.
- Callado L. F., Meana J. J., Grijalba B., Pazos A., Sastre M., & Garcia-Sevilla J. A. (1998) Selective increase of alpha2A-adrenoceptor agonist binding sites in brains of depressed suicide victims. *J Neurochem* **70**, 1114-1123.
- Chalmers, D.T., Lovenberg, T.W., Grigoriadis, D.E., Behan, D.P. & De Souza, E.B. (1996). Corticotrophin-releasing factor receptors: from molecular biology to drug design., *Trends Pharmacol Sci.*, **17(4)**, 166-172.
- Charney, D.S., Innis, R.B., Duman, R.S., Woods, S.W. & Heninger, G.R. (1989). Platelet alpha-2-receptor binding and adenylate cyclase activity in panic disorder., *Psychopharmacology (Berl)*, **98(1)**, 102-107.

- Chen, Y.W. & Dilsaver, S.C. (1996). Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders., *Biol Psychiatry*, **39(10)**, 896-899.
- Cochran, E., Robins, E. & Grote, S. (1976). Regional serotonin levels in brain: a comparison of depressive suicides and alcoholic suicides with controls., *Biol Psychiatry*, **11(3)**, 283-294.
- Coppen, A., Shaw, D.M. & Farrell, J.P. (1963). Potentiation of the antidepressive effect of a monoamine-oxidase inhibitor by tryptophan., *Lancet*, **i**, 79-87.
- Cornelius, J.R., Salloum, I.M., Mezzich, J., Cornelius, M.D., Fabrega, H. Jr., Ehler, J.G., Ulrich, R.F., Thase, M.E. & Mann, J.J. (1995). Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism., *American Journal of Psychiatry*, **152(3)**, 358-64.
- Cowburn, R.F., Marcusson, J.O., Eriksson, A., Wiehager, B. & O'Neill, C. (1994). Adenylyl cyclase activity and G-protein subunit levels in postmortem frontal cortex of suicide victims., *Brain Res.*, **633(1-2)**, 297-304.
- Cowburn, R.F., O'Neill, C., Ravid, R., Alafuzoff, I., Winblad, B. & Fowler, C.J. (1992). Adenylyl cyclase activity in postmortem human brain: evidence of altered G protein mediation in Alzheimer's disease., *J Neurochem.*, **58(4)**, 1409-1419.
- Crow, T.J., Cross, A.J., Cooper, S.J., Deakin, J.F.W., Ferrier, I.N., Johnson, J.A., Joseph, M.H., Owen, F., Poulter, M., Lofthouse, R., Corsellis, J.A.N., Chambers, D.R., Blessed, G., Perry, E.K., Perry, R.H. & Tomlinson, B.E. (1984). Neurotransmitter receptor and monoamine metabolite in the brain of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides., *Neuropharmacol*, **23**, 1561-1569.
- Deitrich, R.A., Dunwiddie, T.V., Harris, R.A. & Erwin, V.G. (1989). Mechanism of action of ethanol: initial central nervous system actions., *Pharmacol Rev.*, **41(4)**, 489-537.
- Deykin, E.Y. & Buka, S.L. (1994). Suicidal ideation and attempts among chemically dependent adolescents., *American Journal of Public Health*, **84**, 634-639.

- Dillon K. A., Gross-Isseroff R., Israeli M., & Biegon A. (1991) Autoradiographic analysis of serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the human brain postmortem: effects of age and alcohol. *Brain Res* **554**, 56-64.
- Dousa, T. & Hechter, O. (1970). Lithium and brain adenylyl cyclase., *Lancet*. **1(7651)**, 834-835.
- Dowlatshahi, D., MacQueen, G.M., Wang, J.F., Reisch, J.S. & Young, L.T. (1999). G Protein-coupled cyclic AMP signaling in postmortem brain of subjects with mood disorders: effects of diagnosis, suicide, and treatment at the time of death., *J Neurochem*. **73(3)**, 1121-1126.
- Drevets W. C. (2001) Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* **11**, 240-249.
- Drevets W. C., Frank E., Price J. C., Kupfer D. J., Holt D., Greer P. J., Huang Y., Gautier C., & Mathis, C. (1999). PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* **46**, 1375-1387.
- Duman R. S., Heninger G. R., & Nestler, E. J. (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* **54**, 597-606.
- Eriksson E. (2000). Antidepressant drugs: does it matter if they inhibit the reuptake of noradrenaline or serotonin? *Acta Psychiatr Scand Suppl* **402**, 12-17.
- Esteban S., Llado J., Sastre-Coll A., & Garcia-Sevilla, J. A. (1999). Activation and desensitization by cyclic antidepressant drugs of alpha₂-autoreceptors, alpha₂-heteroreceptors and 5-HT_{1A}-autoreceptors regulating monamine synthesis in the rat brain in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **360**, 135-143.
- Fawcett, J., Scheftner, W., Clark, D., Hedeker, D., Gibbons, R. & Coryell, W. (1987). Clinical predictors of suicide in patients with major affective disorders: a controlled prospective study., *American Journal of Psychiatry*, **144(1)**, 35-40.
- Fawcett, J., Scheftner, W.A., Fogg, L., Clark, D.C., Young, M.A., Hedeker, D. & Gibbons, R. (1990). Time-related predictors of suicide in major affective disorder., *American Journal of Psychiatry*, **147(9)**, 1189-94.
- Forn, J. & Valdecasas, F.G. (1971). Effects of lithium on brain adenylyl cyclase activity. *Biochem Pharmacol.*, **20(10)**, 2773-2779.

- Frances, R.J., Franklin, J. & Flavin, D.K. (1986). Suicide and alcoholism., *Annals of the New York Academy of Sciences*, **487**, 281-293.
- Frazer A. (1997). Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* **17 Suppl 1**, 2S-18S.
- Frazer A. (2000). Norepinephrine involvement in antidepressant action. *J Clin Psychiatry*, **61 Suppl 10**, 25-30.
- Garcia-Sevilla J. A., Escriba P. V., Ozaita A., La Harpe R., Walzer C., Eytan A., & Guimon J. (1999) Up-regulation of immunolabeled alpha2A-adrenoceptors, Gi coupling proteins, and regulatory receptor kinases in the prefrontal cortex of depressed suicides. *J Neurochem* **72**, 282-291.
- Gentles, A. J. & Karlin S. (1999). Why are human G-protein-coupled receptors predominantly intronless? *Trends Genet* **15**, 47-49.
- Gilman, A.G. (1987). G proteins: transducers of receptor-generated signals., *Annu Rev Biochem.*, **56**, 615-649.
- Goldstein, R.B., Black, D.W., Nasrallah, A. & Winokour, G. (1991). The prediction of suicide., *Archives of General Psychiatry*, **48**, 418-422.
- Gonzalez, A.M., Pascual, J., Meana, J.J., Barturen, F., del Arco, C., Pazos, A. & Garcia-Sevilla, J.A. (1992). Autoradiographic demonstration of increased alpha 2-adrenoceptor agonist binding sites in the hippocampus and frontal cortex of depressed suicide victims., *J Neurochem.*, **63(1)**, 256-65.
- Goodwin F. K. & Jamison K. R. (1990) Suicide, in Manic-Depressive Illness., in *Suicide, in Manic-Depressive Illness*. pp. 227-244.
- Gorwood P., Batel P., Ades J., Hamon M., & Boni C. (2000) Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry* **48**, 259-264.
- Gouvernement du Québec. (1998). S'entraider pour la vie, stratégie Québécoise d'action face au suicide., Ministère de la santé et des services sociaux.
- Gross-Isseroff, R., Israeli, M. & Biegon, A. (1989). Autoradiographic analysis of tritiated imipramine binding in the human brain post mortem: effects of suicide., *Arch Gen Psychiatry*, **46(3)**, 237-41.

- Grigoriadis, D.E., Liu, X.J., Vaughn, J., Palmer, S.F., True, C.D., Vale, W.W., Ling, N. & De Souza, E.B. (1996). 125I-Tyro-sauvagine: a novel high affinity radioligand for the pharmacological and biochemical study of human corticotropin-releasing factor 2 alpha receptors., *Mol Pharmacol.*, **50(3)**, 679-686.
- Guze, S. B., & Robins E. (1970). Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry* **117**, 437-438.
- Halaris, A.E. & DeMet, E.M. (1979). Effects of the potential antidepressant AHR-1118 on amine uptake and on plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in manic-depressive illness., *Psychopharmacol Bull.*, **15(2)**, 95-7.
- Hanoune J. & Defer N. (2001) Regulation and role of adenylyl cyclase isoforms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **41**, 145-174.
- Harper, C.G. & Blumbergs, P.C. (1982). Brain weights in alcoholics., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **45(9)**, 838-840.
- Harris, E.C. & Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis., *Br J Psychiatry*, **170**, 205-228.
- Heinz, A., Ragan, P., Jones, D.W., Hommer, D., Williams, W., Knable, M.B., Gorey, J.G., Doty, L., Geyer, C., Lee, K.S., Coppola, R., Weinberger, D.R. & Linnoila M. (1998). Reduced central serotonin transporters in alcoholism., *Am J Psychiatry*, **155(11)**, 1544-1549.
- Hesselbrock, M., Hesselbrock, V., Syzmanski, K. & Weidenman, M. (1988). Suicide attempts and alcoholism., *Journal of Studies on Alcohol*, **49(5)**, 436-42.
- Hrdina, P.D., Demeter, E., Vu, T.B., Sotonyi, P. & Palkovits, M. (1993). 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala., *Brain Res.*, **614(1-2)**, 37-44.
- Hucks, D., Lowther S., Crompton M. R., Katona C. L., & Horton R. W. (1997). Corticotropin-releasing factor binding sites in cortex of depressed suicides. *Psychopharmacology (Berl)* **134**, 174-178.

- Ichida, T. & Kuriyama, K. (1997). An anaesthetic dose of ethanol inhibits cyclic AMP formation by altering the function of GS protein., *Alcohol Alcohol*, **32(2)**, 153-156
- Ikeda, H., Menninger, J.A. & Tabakoff, B. (1998). An initial study of the relationship between platelet adenylyl cyclase activity and alcohol use disorder criteria., *Alcohol Clin Exp Res.*, **22(5)**, 1057-64.
- Inskip, H.M., Harris, E.C. & Barraclough, B. (1998). Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia., *Br J Psychiatry*, **172**, 35-7.
- Iversen, L.L. (1975). How do antipsychotic drugs work?, *Neurosci Res Program Bull.*, **13 Suppl**, 29-51.
- Jamison, K.R. (1986). Suicide and bipolar disorders., *Ann N Y Acad Sci.*, **487**, 301-315.
- Julien, R.M. (1998). A primer of drug action. *W.H. Freeman and company*. New York, pp513-528.
- Kafka, M.S., Kleinman, J.E., Karson, C.N. & Wyatt, R.J. (1986). Alpha-adrenergic receptors and cyclic AMP production in a group of schizophrenic patients. *Hillside J Clin Psychiatry*, **8(1)**, 15-24.
- Kelly, T.M. & Mann, J.J. (1996). Validity of DSM-III-R diagnosis by psychological autopsy: a comparison with clinician ante-mortem diagnosis., *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **94(5)**, 337-43.
- Kerwin, R.W. & Beats. B.C. (1990). Increased forskolin binding in the left parahippocampal gyrus and CA1 region in post mortem schizophrenic brain determined by quantitative autoradiography., *Neurosci Lett.*, **118(2)**, 164-168.
- Kessler, R.C., Borges, G. & Walters, E.E. (1999). Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. , *Arch Gen Psychiatry*, **56(7)**, 617-126.
- Klimek, V., Stockmeier, C., Overholser, J., Meltzer, H.Y., Kalka, S., Dilley, G. & Ordway, G.A. (1997). Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression., *J Neurosci.*, **17(21)**:8451-8458.

- Koivumaa-Honkanen, H., Honkanen R., Viinamaki H., Heikkila K., Kaprio J., & Koskenvuo M. (2001). Life satisfaction and suicide: a 20-year follow-up study. *Am J Psychiatry* **158**, 433-439.
- Kril, J.J., Halliday, G.M., Svoboda, M.D. & Cartwright, H. (1997). The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics., *Neuroscience*, **79(4)**, 983-998.
- Krupinski, J., Coussen, F., Bakalyar, H.A., Tang, W.J., Feinstein, P.G., Orth, K., Slaughter, C., Reed, R.R. & Gilman, A.G. (1989). Adenylyl cyclase amino acid sequence: possible channel- or transporter-like structure., *Science*, **244(4912)**, 1558-1564.
- Lawrence, K.M., De Paermentier, F., Cheetham, S.C., Crompton, M.R., Katona, C.L. & Horton, W. (1990). Brain 5-HT uptake sites, labelled with [3H]paroxetine, in antidepressant-free depressed suicides., *Brain Res.*, **526(1)**, 17-22.
- Lemarquand, D., Phil, R.O. & Benkelfat, C. (1994). Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence : findings of animal studies., *Biological Psychiatry*, **36(6)**, 395-421.
- Lerer, B., Bleich, A., Bennett, E.R., Ebstein, R.P. & Balkin, J. (1990). Platelet adenylyl cyclase and phospholipase C activity in posttraumatic stress disorder., *Biol Psychiatry*, **27(7)**, 735-40.
- Lerner, P., Goodwin, F.K., van Kammen, D.P., Post, R.M., Major, L.F., Ballenger, J.C. & Lovenberg, W. (1978). Dopamine-beta-hydroxylase in the cerebrospinal fluid of psychiatric patients., *Biol Psychiatry*, **13(6)**, 685-694.
- Lesage, A.D., Boyer, R., Grunberg, F., Vanier, C., Morissette, R., Menard-Buteau, C. & Loyer, M. (1994). Suicide and mental disorders: a case-control study of young men., *Am J Psychiatry*, **151(7)**, 1063-1068.
- Lowther, S., Crompton, M.R., Katona, C.L. & Horton, R.W. (1996). GTP gamma S and forskolin stimulated adenylyl cyclase activity in post-mortem brain from depressed suicides and controls., *Mol Psychiatry*, **1(6)**, 470-477.
- Lowther S., De Paermentier F., Cheetham S. C., Crompton M. R., Katona C. L., & Horton R. W. (1997). 5-HT_{1A} receptor binding sites in post-mortem brain samples from depressed suicides and controls. *J Affect Disord* **42**, 199-207.

- Manji, H.K., Potter, W.Z. & Lenox, R.H. (1995). Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium's actions., *Arch Gen Psychiatry*, **52(7)**,531-543.
- Manji, H. K. & Lenox R. H. (2000) Signaling: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* **48**, 518-530.
- Mann, J. J., Brent D. A., & Arango V. (2001) The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacol* **24**, 467-477.
- Mann, J. J., Henteloff R. A., Lagattuta T. F., Perper J. A., Li S., & Arango V. (1996) Lower ³H-paroxetine binding in cerebral cortex of suicide victims is partly due to fewer high affinity, non-transporter sites. *J Neur Transm* **103**, 1337-1350.
- Mann, J.J., McBride, P.A., Malone, K.M., DeMeo, M. & Keilp, J. (1995). Blunted serotonergic responsivity in depressed inpatients., *Neuropsychopharmacology*, **13(1)**, 53-64.
- Mann, J.J., Waternaux, C., Haas, G.L. & Malone, K.M. (1999). Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients., *Am J Psychiatry*, **156(2)**, 181-189.
- Mateo, Y., Ruiz-Ortega J. A., Pineda J., Ugedo L., & Meana J. J. (2000). Inhibition of 5-hydroxytryptamine reuptake by the antidepressant citalopram in the locus coeruleus modulates the rat brain noradrenergic transmission in vivo. *Neuropharmacology* **39**, 2036-2043.
- Meana, J.J., Barturen, F. & Garcia-Sevilla, J.A. (1992). Alpha 2-adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression., *Biol Psychiatry*, **31(5)**, 471-490.
- Meana, J.J. & Garcia-Sevilla, J.A. (1987). Increased alpha 2-adrenoceptor density in the frontal cortex of depressed suicide victims., *J Neural Transm.*, **70(3-4)**, 377-381.
- Melia, K.R., Rasmussen, K., Terwilliger, R.Z., Haycock, J.W., Nestler, E.J. & Duman, R.S. (1992). Coordinate regulation of the cyclic AMP system with firing rate and expression of tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus: effects of chronic stress and drug treatments., *J Neurochem.*, **58(2)**, 494-502.

- Memo, M., Kleinman, J.E. & Hanbauer, I. (1983). Coupling of dopamine D1 recognition sites with adenylate cyclase in nuclei accumbens and caudatus of schizophrenics., *Science*, **221(4617)**, 1304-1307.
- Meyerson, L.R., Wennogle, L.P., Abel, M.S., Coupet, J., Lippa, A.S., Rauh, C.E. & Beer, B. (1982). Human brain receptor alterations in suicide victims., *Pharmacol Biochem Behav.*, **17(1)**, 159-163.
- Mochly-Rosen, D., Chang, F.H., Cheever, L., Kim, M., Diamond, I. & Gordon, A.S. (1988). Chronic ethanol causes heterologous desensitization of receptors by reducing alpha s messenger RNA., *Nature*, **333(6176)**, 848-850.
- Monferini, E., Gaetani, P., Baena, R.R., Giraldo, E., Parenti, M., Zocchetti, A. & Rizzi, C.A. (1993). Pharmacological characterization of the 5-hydroxytryptamine receptor coupled to adenylyl cyclase stimulation in human brain., *Life Sci.*, **52(9)**, 61-65.
- Montgomery, S.A. & Montgomery, D. (1982). Pharmacological prevention of suicidal behaviour., *J Affect Disord.*, **4(4)**, 291-8.
- Nemeroff, C.B. (1998). The neurobiology of depression., *Sci Am.*, **278(6)**, 42-9.
- Nemeroff, C.B., Owens, M.J., Bissette, G., Andorn, A.C. & Stanley, M. (1988). Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims., *Arch Gen Psychiatry*, **45(6)**, 577-579.
- Nemeroff, C.B., Widerlov, E., Bissette, G., Walleus, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C.D., Loosen, P.T. & Vale, W. (1984). Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients., *Science*, **226(4680)**, 1342-1344.
- Nestler, E.J., Terwilliger, R.Z. & Duman, R.S. (1989). Chronic antidepressant administration alters the subcellular distribution of cyclic AMP-dependent protein kinase in rat frontal cortex., *J Neurochem.*, **53(5)**, 1644-1647.
- Ohm, T.G., Bohl, J. & Lemmer, B. (1989). Reduced cAMP-signal transduction in postmortem hippocampus of demented old people., *Prog Clin Biol Res.*, **317**, 501-509.

- Oquendo, M.A., Malone, K.M., Ellis, S.P., Sackeim, H.A. & Mann, J.J. (1999) Inadequacy of antidepressant treatment for patients with major depression who are at risk for suicidal behavior., *Am J Psychiatry*, **156(2)**, 190-194.
- Oquendo, M. A. & Mann J. J. (2000). The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am* **23**, 11-25.
- Oquendo, M.A., Waternaux, C., Brodsky, B., Parsons, B., Haas, G.L., Malone, K.M. & Mann, J.J. (2000). Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters., *J Affect Disord.*, **59(2)**, 107-117.
- Ordway, G.A., Smith, K.S. & Haycock, J.W. (1994a). Elevated tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus of suicide victims., *Journal of Neurochemistry*, **62**, 680-685.
- Ordway, G.A., Widdowson, P.S., Smith, K. & Halaris, A.E. (1994b). Agonist binding to α_2 adrenoceptors is elevated in the locus coeruleus from victims of suicide., *Journal of Neurochemistry*, **63**, 617-624.
- Owen, F., Chambers, D.R., Cooper, S.J., Crow, T.J., Johnson, J.A., Lofthouse, R. & Poulter M. (1986). Serotonergic mechanisms in brains of suicide victims., *Brain Res.*, **362(1)**, 185-188.
- Owen, F., Cross, A.J., Crow, T.J., Deakin, J.F., Ferrier, I.N., Lofthouse, R. & Poulter, M. (1993). Brain 5-HT-2 receptors and suicide., *Lancet*, **2(8361)**, 1256.
- Pare, C.M., Yeung, D.P., Price, K. & Stacey, R.S. (1969). 5-hydroxytryptamine, noradrenaline, and dopamine in brainstem, hypothalamus, and caudate nucleus of controls and of patients committing suicide by coal-gas poisoning., *Lancet*, **2(7612)**, 133-135.
- Peoples, R.W., Li, C. & Weight, F.F. (1996). Lipid vs. protein theories of alcohol action in the nervous system., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, **36**, 185-201.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E.V., Mathalon, D.H. & Lim, K.O. (1997). Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics., *Alcohol Clin Exp Res.*, **21(3)**, 521-9.

- Pirkola, S., Isometsa, E., Heikkinen, M. & Lonnqvist, J. (1997). Employment status influences the weekly patterns of suicide among alcohol misusers., *Alcohol Clin Exp Res*, **21(9)**, 1704-1706.
- Raine A., Lencz T., Bihrlé S., LaCasse L., & Colletti P. (2000). Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* **57**, 119-127.
- Rajkowska, G. (2000). Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* **48**, 766-777.
- Reiach, J.S., Li, P.P., Warsh, J.J., Kish, S.J. & Young, L.T. (1999). Reduced adenylyl cyclase immunolabeling and activity in postmortem temporal cortex of depressed suicide victims., *J Affect Disord.*, **56(2-3)**, 141-51.
- Ribas C., Miralles A., Busquets X., & Garcia-Sevilla J. A. (2001). Brain alpha(2)-adrenoceptors in monoamine-depleted rats: increased receptor density, G coupling proteins, receptor turnover and receptor mRNA. *Br J Pharmacol* **132**, 1467-1476.
- Roy, A., Segal, N.L. & Sarchiapone, M. (1995). Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims., *Am J Psychiatry*, **152(7)**, 1075-1076.
- Roy, A., Virkkunen, M., Guthrie, S., Poland, R. & Linnoila, M. (1986). Monoamines, glucose metabolism, suicidal and aggressive behaviors., *Psychopharmacol Bull*, **22(3)**, 661-665.
- Saito, T., Lee, J.M. & Tabakoff, B. (1985). Ethanol's effects on cortical adenylate cyclase activity., *Journal of Neurochemistry*, **44**, 1037-1044.
- Salib, E. & Tadros G. (2000). Brain weight in suicide. An exploratory study. *Br J Psychiatry* **177**, 257-261.
- Samson, H.H. & Harris, R.A. (1992). Neurobiology of alcohol abuse., *Trends Pharmacol Sci.*, **13(5)**, 206-211.
- Sargent, P. A., Kjaer K. H., Bench C. J., Rabiner E. A., Messa C., Meyer J., Gunn R. N., Grasby P. M., & Cowen P. J. (2000). Brain serotonin1A receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* **57**, 174-180.

- Sastre, M., Guimon J., **and** Garcia-Sevilla J. A. (2001) Relationships between beta- and alpha(2)-adrenoceptors and G coupling proteins in the human brain: effects of age and suicide. *Brain Res* **898**, 242-255.
- Scheidman, E.S. & Barberow, N. (1961). *In* The cry for help. (Barberow, N. and Scheidman, E.S., eds.), McGraw-Hill, New York.
- Schildkraut, J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence., *Am J Psychiatry*, **122(5)**, 509-22.
- Shaffer, D., Gould, M.S., Fisher, P., Trautman, P., Moreau, D., Kleinman, M. & Flory, M. (1996). Psychiatric diagnosis in child and adolescent suicide, *Arch Gen Psychiatry*, **53(4)**, 339-48.
- Shaw, D.M., Camps, F.E. & Eccleston, E.G. (1967). 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. *Br J Psychiatry*, **113(505)**, 1407-11.
- Sheline, Y. I., Wang P. W., Gado M. H., Csernansky J. G., & Vannier M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**, 3908-3913.
- Simonds, W. F. (1999). G protein regulation of adenylate cyclase. *Trends Pharmacol Sci* **20**, 66-73.
- Soares, J. C. & Mann J. J. (1997). The anatomy of mood disorders- review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* **41**, 86-106.
- Soloff, P.H., Lynch, K.G., Kelly, T., Malone, K. & Mann, J.J. (2000). Characteristics of suicide attempts of patients with major depressive episode and borderline personality disorder: a comparative study, *Am J Psychiatry*, **157(4)**, 601-8.
- Soloff, P.H., Lis, J.A., Kelly, T., Cornelius, J. & Ulrich, R. (1994). Risk factors for suicidal behavior in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, **151(9)**, 1316-1323.
- Sprang, S. R. (1997). G protein mechanisms: insights from structural analysis. *Annu Rev Biochem* **66**, 639-678.
- Stockmeier, C. A., Dilley G. E., Shapiro L. A., Overholser J. C., Thompson P. A., & Meltzer H. Y. (1997). Serotonin receptors in suicide victims with major depression. *Neuropsychopharmacology* **16**, 162-173.

- Stockmeier, C. A., Shapiro L. A., Dilley G. E., Kolli T. N., Friedman L., & Rajkowska, G. (1998), Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci* **18**, 7394-7401.
- Stanley, M., Virgilio, J. & Gershon, S. (1982). Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides., *Science*, **216(4552)**, 1337-1339.
- Stone, M.H. (1989). The course of borderline personality disorder, In Tasman, A., Hales, R.E., & Frances A.J. (Éds), American Psychiatric Press review of Psychiatry (vol 8. pp 103-122), Washinton D.C.: American psychiatric Press.
- Sunahara, R.K., Dessauer, C.W. & Gilman, A.G. (1996). Complexity and diversity of mammalian adenylyl cyclases., *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, **36**,461-480.
- Svensson, T. H. (2000). Brain noradrenaline and the mechanisms of action of antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand Suppl* **402**, 18-27.
- Szabo S. T., De Montigny C., & Blier P. (1999). Modulation of noradrenergic neuronal firing by selective serotonin reuptake blockers. *Br J Pharmacol* **126**, 568-571.
- Szegedi, A., Anghelescu, I., Pauly, T, Dahmen, N., Müller, M.J., Wetzel, H. & Hiemke, C. (1998). Activity of the adenylyl cyclase in lymphocytes of male alcoholics patients is state dependent., *Alcoholism: Clinical and experimental research*, **22**, 2073-2079.
- Tabakoff, B. & Hoffman, P.L. (1998). Adenylyl cyclases and alcohol., *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res.*, **32**, 173-93.
- Taussig, R. & Gilman, A.G. (1995). Mammalian membrane-bound adenylyl cyclases., *J Biol Chem.*, **270(1)**, 1-4.
- Terwilliger, R.Z., Beitner-Johnson, D., Sevarino, K.A., Crain, S.M. & Nestler, E.J. (1991). A general role for adaptations in G-proteins and the cyclic AMP system in mediating the chronic actions of morphine and cocaine on neuronal function., *Brain Res.*, **548(1-2)**, 100-110.
- Thilo, J.B. & Burnet, P.W. (1992). The role of adenylate cyclase in neuropsychiatric disease., *Psychopharmacol Bull.*, **28(4)**, 477-500.

- Traskman, L., Asberg, M., Bertilsson, L. & Sjostrand, L. (1981). Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior., *Arch Gen Psychiatry*, **38(6)**, 631-6.
- Vawter, M. P., Freed W. J., & Kleinman J. E. (2000). Neuropathology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* **48**, 486-504.
- Veenstra-VanderWeele, J., Anderson G. M., & Cook E. H. (2000). Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *Eur J Pharmacol* **410**, 165-181.
- Waller, S.J., Lyons, J.S. & Costantini-Ferrando, M.F. (1999). Impact of comorbid affective and alcohol use disorders on suicidal ideation and attempts., *J Clin Psychol.*, **55(5)**, 585-595.
- Whitters, A.C., Cadoret, R.J.& Widmer, R.B. (1985). Factors associated with suicide attempts in alcohol abusers., *J Affect Disord*, **9(1)**:19-23.
- Wong, M. L., Kling M. A., Munson P. J., Listwak S., Licinio J., Prolo P., Karp B., McCutcheon I. E., Geraciotti T. D., DeBellis M. D., Rice K. C., Goldstein D. S., Veldhuis J. D., Chrousos G. P., Oldfield E. H., McCann S. M., & Gold P. W. (2000). Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 325-330.
- Young, L.T., Li, P.P., Kish, S.J., Siu, K.P., Kamble, A., Hornykiewicz, O. & Warsh, J.J. (1993). Cerebral cortex Gs alpha protein levels and forskolin-stimulated cyclic AMP formation are increased in bipolar affective disorder., *J Neurochem.*, **61(3)**, 890-898.
- Young, L.T., Li, P.P., Kish, S.J., Siu, K.P. & Warsh, J.J. (1991). Postmortem cerebral cortex Gs alpha-subunit levels are elevated in bipolar affective disorder., *Brain Res.*, **553(2)**, 323-326.
- Zhu, M.Y., Klimek, V., Dilley, G.E., Haycock, J.W., Stockmeier, C., Overholser, J.C., Meltzer, H.Y. & Ordway, G.A. (1999). Elevated levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus in major depression., *Biol Psychiatry*, **46(9)**, 1275-1286.

ANNEXE

Annexe 1:

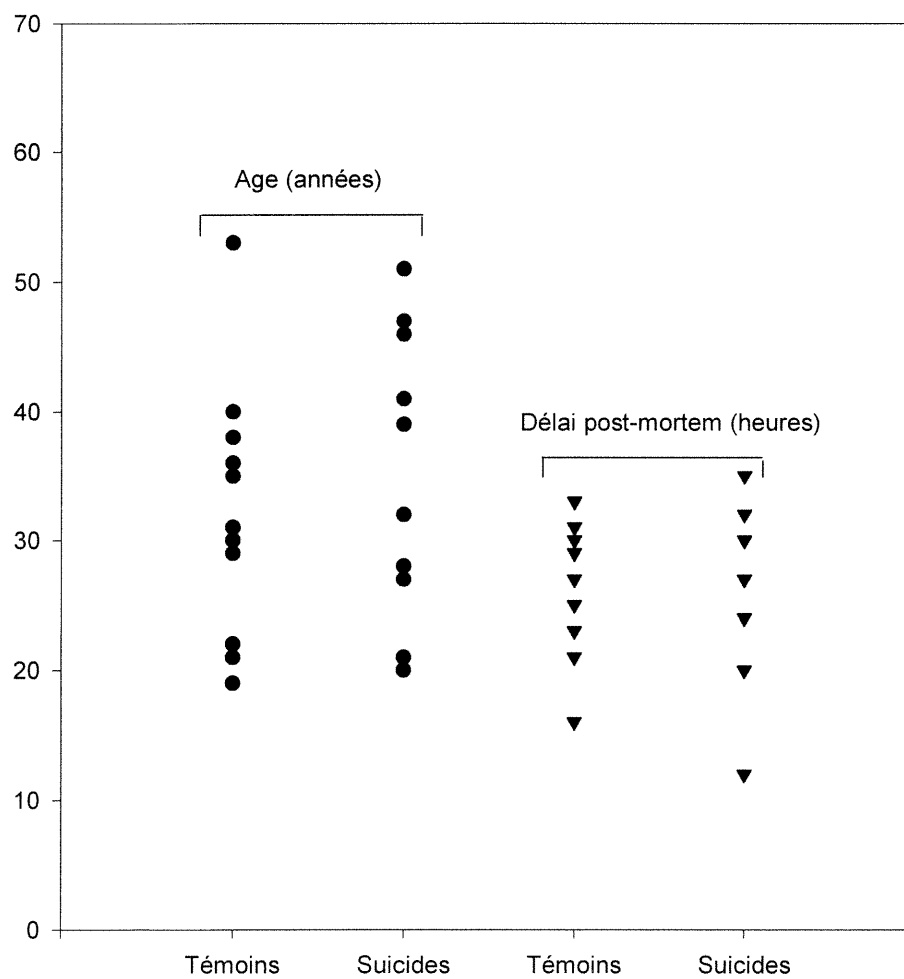


Figure 13. Âge et délai post-mortem de l'ensemble des sujets faisant partie de l'étude.

