

Année 2022

N° : MS160 2022

*Unité pédagogie et de recherche en psychiatrie
psychologie et psychopathologique*

**COMORBIDITE ENTRE LES MALADIES AUTO-
IMMUNES ET LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES**

Mémoire de fin d'études

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en : **psychiatrie***

Présenté par :
Docteur Soukaina Stati Abakar

Sous la direction du :
Professeur Siham Belbachir

Session octobre 2022

Abréviation

ABREVIATION

ACPA	: Anticorps anti-proteine citrulline
ACTH	: D'hormone adrénocorticotrope
ANCA	: Anticorps cytoplasmique anti-neutrophile
AP	: Arthrite psoriasique
ASCA	: Anticorps anti-saccharomyces cerevisiae
BDNF	: Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BHE	: Barrière hemato-encéphalique
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CRH	: Corticotropine
DSM	: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
DTI	: Diabète type 1
FR	: Facteur rhumatoïde
GDNF	: Facteur neutrophe dérivé de la glie
HBA1C	: Hémoglobine glyquée
HPA	: Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HRQoL	: Health-related quality of life
IFN	: Interféron
IGF	: Facteur de croissance analogue à l'insuline
IL	: Interleukine
LCR	: Liquide cephalo-rachidien
LED	: Lupus érythémateux disséminé
MAI	: Maladie auto-immune
MB	: Maladie de Behçet
MC	: Maladie de crohn

MICI	: Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MPOC	: Maladie pulmonaire obstructive chronique
PB	: Pemphigus bulleux
PEP	: Premier épisode psychotique
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PTI	: Purpura thrombopénique immunologique
SCZ	: schizophrénie
SEP	: Sclérose en plaque
SNC	: Système nerveux centrale
SNP	: Polymorphisme mono-nucléotidique
TB I	: Trouble bipolaire type 1
TB II	: Trouble bipolaire type 2
TCC	: Thérapie cognitivo-comportementale
TDHA	: Trouble d'hyperactivité et d'inattention
TGF	: Facteur de croissance transformant
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TSA	: Trouble de spectre autistique
VEGF	: Vascular endothelial growth factor



Liste des illustrations

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: les cytokines et leurs fonctions immunitaires périphériques chez les patients atteints de troubles dépressif majeur par rapport aux sujets témoins sains	23
Tableau 2: Niveaux de cytokines chez les patients atteints de troubles bipolaires en fonction de l'état affectif, en comparaison avec des sujets témoins sains	34
Tableau 3: Les caractéristiques sociodémographiques des participants.....	51
Tableau 4: les antécédant personnel et familiaux des participants	55
Tableau 5: les caractéristiques cliniques de la maladie psychiatrique	59
Tableau 6: <i>les caractéristiques cliniques de la maladie-autoimmune</i>	61
Tableau 7: les troubles psychiatriques trouvé chez les patients atteints de la maladie cœliaque versus les patients non atteint de la maladie cœliaque.....	79
Tableau 8: le risque de l'anxiété, la dépression et les troubles bipolaire chez les patients atteints de la maladie cœliaque	81
Tableau 9: risque de TDHA et trouble alimentaire et TSA chez les patients atteint de la maladie cœliaque	81
Tableau 10: la prévalence des troubles psychiatriques chez les patients atteint de la maladie de Behçet.....	86
Tableau 11:L'association des troubles psychiatriques avec la SEP.....	104
Tableau 12: Comparaison de différentes morbidités psychiatriques chez les patients atteints de vitiligo et les témoins.....	110

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Résultats de la méta-analyse globale pour toutes les maladies auto-immunes non neurologiques (sauf la polyarthrite rhumatoïde) et la psychose.....	15
Figure 2: la chronologie des découvertes associant la dépression à des changements immunologiques et inflammatoire.	20
Figure 3: Symptômes de dépression associés à différents changements immunologiques.....	20
Figure 4: Diagramme des dysrégulations potentielles de la réponse immunitaire chez les patients atteints de la dépression.	22
Figure 5: la prévalence de la dépression chez les patients atteints d'une SEP (10 études de comparaison).....	28
Figure 6: Inflammation et les troubles de l'humeur.....	37
Figure 7: Méta-analyse de la prévalence du trouble bipolaire chez les patients atteints des MAI.....	41
Figure 8: une Méta-analyse des études transversales.....	42
Figure 9: Répartition des malades selon l'âge	46
Figure 10: Répartition des malades selon le sexe	47
Figure 11: Répartition des malades selon le statut marital.....	47
Figure 12: Répartition des malades selon le niveau scolaire.....	48
Figure 13: répartition des patients selon l'activité professionnelle.....	49
Figure 14: Répartition des malades selon le milieu de vie.....	49
Figure 15: répartition des patients selon la couverture sociale.....	50
Figure 16: répartition des patients selon le niveau socio-économique.....	50
Figure 17: répartition des patients selon les ATCD familiaux des troubles psychiatriques.....	52
Figure 18: répartition des patients selon les ATCD judiciaires.....	52
Figure 19: répartition des patients selon les ATCD d'usage problématique de substance.....	53
Figure 20: répartition des patients selon les ATCD chirurgicaux	53
Figure 21: répartition des patients selon les ATCD médicaux	54

Figure 22:repartition des patients selon le type d'hospitalisation	56
Figure 23:repartition des patients selon le nombre d'hospitalisation.....	56
Figure 24:repartition des patients selon le tableau clinique à l'admission	57
Figure 25:repartition des patients selon le diagnostic psychiatrique.....	57
Figure 26:repartition des patients selon l'observance thérapeutique dans la maladie psychiatrique	58
Figure 27:repartition des patients selon les diagnostic des maladies auto-immunes	60
Figure 28:repartition des patients selon l'obseance thérapeutique	60
Figure 29: Graphique en forêt de la méta-analyse du risque de trouble bipolaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde	71
Figure 30: la prévalence des troubles psychiatrique chez les patients atteints de la maladie cœliaque en comparent les patients selon l'âge, le sexe et la race.	82
Figure 31: les médicaments les plus utilisé par les patients atteints de MB	85
Figure 32: la prévalence de la dépression chez les patients atteint de LED	92
Figure 33: la prévalence de l'anxiété chez les patients atteint de LED.....	93
Figure 34: La prévalence de l'anxiété dans la sclérose en plaques dans des études basées sur la population.....	101
Figure 35: la prévalence de la dépression dans la sclérose en plaques dans des études basées sur la population.	102
Figure 36. La prévalence de la dépression dans la sclérose en plaques dans des études basées sur la population.	102
Figure 37: Cadre conceptuel des effets des maladies cutanées sur la qualité de vie des patients. Cette hypothèse était basée sur une revue de la littérature et des entretiens dirigés avec les patients atteints de maladies de la peau et les cliniciens qui les soignent. Les constructions incluses dans Skindex sont marquées de couleur rouge	109
Figure 38: Morbidité psychiatrique chez les patients atteints de vitiligo	111



Tables des métiers

TABLES DES MATIERS

INTRODUCTION	1
SCHIZOPHRENIE ET MALADIES AUTO-IMMUNES	4
I) LA SCHIZOPHRENIE ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES.....	5
1) Définition et généralité :	5
2) La Schizophrénie et sa relation avec l'inflammation et le système immunitaire	6
2-1) LES CYTOKINES	6
2-2) Le dysfonctionnement des cellules myéloïdes.....	7
2-3) La neuro-inflammation	8
2-4) Axe hypothalamo-hypophyso-surrealien	9
3) L'implication clinique des traitements immunomodulateurs dans la prise en charge de la schizophrénie	10
4) La comorbidité schizophrénie/maladies auto-immunes.....	11
DEPRESSION ET MALADIES AUTO-IMMUNES	17
I) LA DEPRESSION ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES.....	18
1) Définition et généralité	18
2) La dépression, le système immunitaire et l'inflammation	19
2-1) Les cytokines	19
2-2) La Neuroplasticité et la dépression.....	24
2-3) L'axe hypothalamo-hypophyso-surrealien et la dépression	24
3) L'implication clinique des traitements immunomodulateur dans la prise en charge d'une dépression	25
4) La Comorbidité dépression / maladie auto-immune	27
TROUBLES BIPOLAIRES ET MALADIES AUTO-IMMUNES	30
I) LES TROUBLES BIPOLAIRES ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES.....	31
1) Définition et généralité	31
2) Les trouble bipolaire, le système immunitaire et l'inflammation	32
2-1) Les cytokines et les troubles bipolaires.....	33

2-2) Le dysfonctionnement des cellules myéloïdes et les troubles bipolaires	35
2-3) La neuroplasticité et les troubles bipolaires	35
2-4) Le stress oxydatif et les troubles bipolaires	35
2-5) L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et les troubles bipolaires	36
3) L'implication clinique des immunomodulateurs dans le traitement pharmacologique des troubles bipolaires	37
4) Comorbidité des MAI et les troubles bipolaires	38
PARTIE PRATIQUE	43
1) OBJECTIF DE TRAVAIL :	44
2) METHODOLOGIE DU TRAVAIL	44
2.1 Type et durée de l'étude	44
2.2 Échantillon de l'étude	44
2.3 Critères d'inclusion	45
2.4 Critères d'exclusion	45
2.5 Outils d'évaluation	45
2.6 Analyse statistique	45
3) RESULTATS	46
3.1 Données sociodémographiques	46
a. Age	46
b. Sexe	47
c. Statut marital	47
d. Niveau d'instruction	48
e. Activité professionnelle	48
f. Milieu de vie	49
g. Couverture médicale	50
h. Niveau socio-économique	50
3.2 Antécédents personnels et familiaux	51
3.3 Les caractéristiques cliniques de la maladie psychiatrique	56
a. Le type d'hospitalisation :	56
b. Nombre d'hospitalisation	56

c. Tableau clinique à l'admission.....	57
d. Les principaux diagnostics psychiatriques.....	57
e. La durée d'évolution de la maladie psychiatrique	58
f. L'observance thérapeutique	58
3.4 Les caractéristiques cliniques de la maladie auto-immunes.....	59
a. Les principales maladies auto-immunes	59
b. La durée d'évolution de la maladie auto-immune.....	60
c. L'observance thérapeutique	60
DISCUSSION	62
1) DIABETE INSULINO-DEPENDANT	63
2) LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	67
3) LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN(MICI).....	73
4) LA MALADIE COELIAQUE	78
5) BEHCET	83
6) LUPUS.....	89
7) PSORIASIS	95
8) LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE.....	97
9) LA SARCOÏDOSE.....	99
10)SEP	101
11)LA THROMBOCYTOPENIE IMMUNITAIRE (PTI)	106
12)LE VITILIGO.....	108
CONCLUSION.....	112
RESUME	114
BIBLIOGRAPHIE	118

Introduction

Les maladies auto-immunes sont des affections chroniques, caractérisées par un dérèglement immunitaire et une inflammation qui entraînent des exacerbations aiguës et souvent une invalidité progressive. Ils affectent plus d'une personne sur 20 dans le monde et pèsent lourdement sur les personnes affectées, leurs familles et les sociétés[2].

Parmi ces maladies inflammatoires à médiation immunitaire on trouve les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la sclérose en plaques (SEP) et la polyarthrite rhumatoïde (PR) qui partagent plusieurs caractéristiques épidémiologiques et cliniques[3].

Par rapport à la population générale, l'incidence et la prévalence des comorbidités psychiatriques, y compris la dépression, l'anxiété, le trouble bipolaire et la schizophrénie, sont augmentées chez ces patients[3],[4]. Cette comorbidité psychiatrique affecte négativement l'évolution de ces maladies par une mauvaise qualité de vie surtout dans les MICI, la SEP et la PR[5],[3] et à une mortalité accrue dans la SEP et la PR [3],[6].

Plusieurs études suggèrent que la symptomatologie psychiatrique peut être la première manifestation de l'apparition de la MAI chez certains individus[7],[8].

Les preuves épidémiologiques et biologiques suggèrent que les MAI et les troubles psychiatriques sont comorbides en raison de « vrais mécanismes étiologiques » [9].

Le rôle de l'inflammation et de la dérégulation immunitaire dans les MAI est bien reconnu[9],[10]. De nouvelles preuves mettent également en évidence l'importance du dysfonctionnement immunitaire dans les troubles psychiatriques, y compris la dépression, le trouble bipolaire, la schizophrénie et les troubles anxieux [10].

Ces derniers troubles sont associés à une dérégulation de la fonction des lymphocytes T et des cytokines pro-inflammatoires, la protéine C-réactive, une activation microgliale altérée et une perturbation de la barrière hémato-encéphalique[11]. Les thérapies pharmacologiques et non pharmacologiques des troubles psychiatriques sont associées à des réductions des marqueurs inflammatoires périphériques et le rôle des thérapies immunomodulatrices dans le traitement des troubles psychiatriques a été également exploré [12], et ainsi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que l'aspirine et le célécoxib, les acides gras tels que les acides eicosapentaénoïques et docosahexaénoïques, les œstrogènes, la minocycline la N-acétylcystéine et même de puissants immunosuppresseurs comme le méthotrexate [13],[14],[15],[16],[17],[18],[19] sont étudiés pour renforcer l'efficacité des psychotropes chez des patients présentant un diagnostic d'un trouble psychiatrique.

En ce qui concerne les facteurs étiologiques communs, plusieurs loci génétiques pléiotropes sont conjointement associés au risque de troubles psychiatriques et des MAI [20], et des facteurs psychosociaux influencent également le fonctionnement du système immunitaire et l'inflammation [21].

La comorbidité maladie auto-immunes et troubles psychiatrique soulève les problèmes de diagnostic, pronostic et de choix thérapeutique.

A travers notre étude, nous souhaitons apporter plus d'éclairage en ce qui concerne : La description des caractéristiques sociodémographiques et cliniques de ces patients, les principes de la prise en charge de cette comorbidité et la comparaison de nos résultats avec celles rapportées dans la littérature.

Schizophrenie
Et
Maladies auto-immunes

I) LA SCHIZOPHRENIE ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES

1) Définition et généralité :

La schizophrénie(SCZ) est une maladie psychiatrique chronique grave , son diagnostic est clinique basé sur des critères diagnostic DSM 5 [22], elle est caractérisée par des délires et des hallucinations, des symptômes négatifs, et un dysfonctionnement cognitif qui entraîne fréquemment une déficience et une incapacité permanentes [23]. Selon une récente revue systématique de la littérature, de 1990 à 2013, l'estimation médiane de la prévalence de la schizophrénie dans 29 études était de 0,48 %, avec un intervalle interquartile de 0,34 % à 0,85 %[24], Bien que l'on sache depuis plus d'un siècle que la schizophrénie est associée à une comorbidité physique et à une mortalité nettement accrues, et que le taux de maladie physique chez les personnes atteintes de schizophrénie est supérieur à celui de la population générale[25] les comorbidité les plus fréquents sont on rapport avec les maladies cardiovasculaire[26], les maladies auto-immunes[27] et les cancers[28].

La schizophrénie semble être causée par des interactions complexes entre de multiples facteurs de risque génétiques héréditaires et une gamme d'expositions environnementales[23].L'accumulation de preuves provenant d'études d'imagerie cérébrale et d'examens neuro-pathologiques de patients atteints de (SCZ) suggère des perturbations dans les circuits neuronaux dans diverses régions du cerveau, notamment l'hippocampe, le thalamus, l'amygdale et le cortex cérébral [29]. Les altérations du système immunitaire périphérique ainsi que la neuro-inflammation entraînent des changements cérébraux progressifs dans la (SCZ). L'altération génétique dans le complexe majeur d'histocompatibilité 1(CMH1) ont mis en évidence l'implication de processus neuro-immuns et neuro-inflammatoires dans la physiopathologie de la (SCZ) [30].

2) La Schizophrénie et sa relation avec l'inflammation et le système immunitaire

2-1) LES CYTOKINES

Dans le cerveau, les cytokines (produites par la microglie et d'autres cellules du SNC) sont des modulateurs positifs cruciaux de plusieurs fonctions du SNC, telles que le maintien de la neuroplasticité[31],[32].

Cependant, l'activité excessive ou prolongée des cytokines inflammatoires perturbe plusieurs fonctions neuronales, y compris l'altération de la signalisation des neurotransmetteurs, la perturbation de la synthèse, la recapture et la libération des neurotransmetteurs[33],[34]

Chez les patients atteints de premier épisode de psychose (PEP), l'interleukine (IL)-1 β , l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α et le récepteur IL-2 soluble étaient tous significativement élevés[35], Pillinger et al, ont également constaté des augmentations de l'IL-6, de l'IL-17, du TNF- α et de l'interféron (IFN)- γ , du facteur de croissance transformant (TGF)- β chez les patients atteints de 1^{er} épisode psychotique avant leur mise sous traitement antipsychotique [36].

H. K. Hughes et T. A. Lesh ont récemment identifié une augmentation de l'IL-6 plasmatique chez les patients atteints d'une (SCZ) par rapport aux témoins sains, [37],[38], et l'expression de l'ARNm de l'IL-6 dans les cellules mononucléaires du sang périphérique a été proposée comme biomarqueur dans la schizophrénie [39].

L'IL-6 a été largement associée à divers aspects de cette pathologie, y compris son apparition, sa progression, ses symptômes et sa réponse à l'intervention pharmacologique[40].

L'association entre le **dysfonctionnement cognitif** et l'IL-6 a également été démontrée chez des patients atteints de schizophrénie[41], ils ont montré qu'une IL-6 plus élevée était associée à une altération de l'attention visuelle, de la vitesse de

traitement visuomotrice, de la mémoire, de la mémoire sémantique, de la mémoire de travail, de la capacité de changement de tâche et de la fonction de contrôle exécutif[41].

Dans les troubles du spectre de la schizophrénie, la littérature démontre également des relations entre les cytokines inflammatoires et les **symptômes négatifs** (taux de TNF- α , IL-6, IL-1 principalement, IL-2, IL-8, IL-17)[42], les niveaux de TNF- α et d'IL-6 sont associés à un affect émoussé et à une alogie[43]. Dans le premier épisode psychotique avant l'instauration d'un traitement pharmacologique, les symptômes négatifs sont associés à des niveaux élevés d'IL-6 et d'IL-10[42].

Il a été rapporté que des niveaux accrus d'IL-6 dans la SCZ entraînent une réduction du volume de l'hippocampe [44].

2-2) Le dysfonctionnement des cellules myéloïdes

les monocytes circulants sont des sentinelles chargées de patrouiller dans leur environnement et lors d'événements inflammatoires, ils sont recrutés où ils rejoignent les macrophages résidant dans les tissus[45]. Les macrophages ont une plasticité phénotypique élevée, Les macrophages M1 sont des macrophages inflammatoires caractérisés par l'expression accrue de cytokines pro-inflammatoires, tandis que les macrophages M2 sont connus comme des macrophages anti-inflammatoires qui sécrètent des cytokines anti-inflammatoires[46].

Des concentrations cellulaires altérées et des réponses attribuées aux cellules immunitaires innées ont souvent été observées dans les troubles neuropsychiatriques. Par exemple, une augmentation des monocytes circulants a été observée dans la (SCZ) et au cours du 1er épisode psychotique[47],[48].

une méta-analyse récente faite par M. G. Mazza a identifié de manière significative des ratios neutrophiles/lymphocytes et monocytes/lymphocytes élevés chez les patients atteints de psychose par rapport aux témoins sains, indiquant la

présence d'une inflammation systémique[49]. Au cours des épisodes psychotiques aigus, les chiffres des monocytes sont augmenté dans le LCR et se sont parfois agrégés avec des lymphocytes, indiquant une régulation à la hausse des molécules d'adhésion ou des interactions co-stimulation fonctionnelles se produisant entre les cellules[50].

2-3) La neuro-inflammation

Considérée comme les cellules immunitaires phagocytaires innées du cerveau, les microglies sont les gardiennes et les « jardinières » du cerveau, essentielles au développement de l'architecture du cerveau et chargées de répondre rapidement aux signaux de danger et aux envahisseurs[51],[52]. Ces cellules partagent des similitudes fonctionnelles avec les monocytes , cependant, elles proviennent de sources différentes. Colonisées tôt au cours du développement, plusieurs études de cartographie montrent que la microglie est dérivée de progéniteurs du sac vitellin[53],[54]. Comme la neurogenèse touche à sa fin, la microglie élimine les cellules précurseurs neuronales par phagocytose , régulant la taille du pool de précurseurs neuronaux[55].

Cependant, une activation excessive des microglies peut réduire la connectivité neuronale, et ainsi elle pourrait laisser le tissu cérébral dans un état sous-optimal ; avec des connexions synaptiques moins modifiables, des circuits fonctionnels moins efficaces et une perte de plasticité[56], et une activation chronique peut affecter le volume cérébral dans les maladies neurodégénératives[57].

Inversement, ces cellules produisent également des facteurs trophiques tels que le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-) 1 dérivé de la microglie et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) qui sont importants pour l'homéostasie cérébrale, la fonction neuronale et la survie[58]. Ils sont impliqués de manière critique dans la maturation des synapses et dans le remodelage et l'élagage des synapses immatures grâce à une surveillance constante de l'environnement local et des synapses en étendant et en rétractant leurs processus ramifiés et en établissant un contact avec les synapses et les astrocytes et les neurones voisins[59], [60].

Il a été proposé que la neuro-inflammation soit impliquée dans la pathogenèse des troubles psychotiques et affectifs, Une densité accrue de microglie MHC-II + a été identifiée dans le cortex préfrontal post-mortem des cerveaux des patients atteints d'une schizophrénie[61], et une méta-analyse récente de 41 études identifiant des altérations de la densité cellulaire a révélé une augmentation significative de la densité de la microglie dans la schizophrénie[62].

Une densité plus élevée de microglie HLA-DR + a également été observée dans les états actifs par rapport aux états résiduels de la schizophrénie [63].

2-4) Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Alors que les molécules produites par le système immunitaire pourraient réguler le développement et le fonctionnement du cerveau, le cerveau régule également le système immunitaire par des voies de signalisation prédominantes impliquées dans la modulation du système immunitaire dont l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux sympathique[64] .

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est un système neuroendocrinien majeur qui contrôle les réponses aux facteurs de stress environnementaux via la production de glucocorticoïdes, tandis que les glucocorticoïdes ont un fort effet immunomodulateur. L'exposition à des facteurs de stress psychologiques, tels que des maltraitances infantiles ou les traumatismes précoces, induit des altérations structurelles et fonctionnelles de l'axe HPA et des zones cérébrales associées[65]. Il en résulte une programmation à long terme des fonctions immunitaires[66]. De nombreuses études ont rapporté que l'hypercortisolisme caractérise plusieurs maladies psychiatriques, y compris la schizophrénie, et ils l'ont suggéré comme étant à la fois un facteur causal et exacerbant des symptômes cliniques et des troubles neurocognitifs[67], Il existe également une preuve qui soutient que les patients schizophrènes éprouvent à la fois une hyper et une hypofonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien[68].

3) L'implication clinique des traitements immunomodulateurs dans la prise en charge de la schizophrénie

Le lien entre les troubles psychiatriques résistants au traitement et l'inflammation est bien documenté, et il s'agirait donc d'un sous-groupe rationnel pour la stratification. L'identification de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement est nécessaire, d'une part pour guider le choix du traitement mais aussi pour servir de nouvelles cibles thérapeutiques. À cet égard, les cytokines pro-inflammatoires sont prometteuses pour fonctionner comme prédicteurs de la réponse au traitement et comme cibles thérapeutiques[69],[70]

Les **statines** peuvent être particulièrement pertinentes, compte tenu de leur double action dans la réduction du cholestérol et de l'inflammation. Les statines qui réussissent la barrière hémato-encéphalique ont été fournies avec un effet à la fois sur le syndrome métabolique et sur la gravité des symptômes cliniques[71].

Certaines études ont montré que la **minocycline** en plus de ses caractéristique anti-inflammatoire, elle pouvait améliorer l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire chez les patients atteints d'une schizophrénie[72], de même, il a été démontré que la **N-acétyl cystéine** améliore la cognition et en particulier l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives [73],[74]

Les symptômes négatifs de la schizophrénie sont relativement résistants aux traitement pharmacologique par les antipsychotiques[75], **ces agents anti-inflammatoires** pourraient donc représenter une option intéressante pour améliorer ses symptômes.

4) La comorbidité schizophrénie/maladies auto-immunes

L'association de la MAI avec la schizophrénie a été rapportée dans plusieurs études épidémiologiques. Une étude de cohorte danoise basée sur 7704 patients schizophrènes a révélé qu'un antécédent de MA était associé à une augmentation de 1,45 fois du risque de schizophrénie [76]. Cinq MAI ont trouvé un risque accru de schizophrénie, notamment le thyrotoxicose , la malabsorption intestinale , l'anémie hémolytique acquise , la cystite interstitielle et le syndrome de Sjögren .

Par la suite, une étude de cohorte plus importante de la population danoise portant sur 20 317 patients atteints de schizophrénie a montré qu'un antécédent de MAI augmente le risque de survenue d'une schizophrénie, avec un rapport de taux d'incidence de 1,4 [77]. Il montre aussi que cinq MAI sont associé à un risque accru de schizophrénie, y compris le diabète de type I , l'iridocyclite , l'hépatite auto-immune, le psoriasis et le syndrome de Sjögren.

Les résultats ci-dessus ont été reproduits dans la catégorie plus large de 39 067 patients atteints de psychose non affective [78]. Des antécédents de MA étaient associés à une augmentation de 1,29 fois du risque de schizophrénie. Six MAI ont trouvé un risque accru de schizophrénie, y compris l'hépatite auto-immune, la maladie cœliaque, la sclérose en plaques , la thyrotoxicose, le diabète de type I et le psoriasis vulgaire.

La temporalité inverse de l'association entre la schizophrénie et la MAI subséquente a également été étudiée. Une étude de cohorte danoise basée sur 39 364 patients schizophrènes a montré que la schizophrénie présentait un risque élevé de MAI subséquente, avec un rapport de taux d'incidence de 1,53[79]. Les patients atteints de schizophrénie présentaient un risque significativement accru de diagnostic ultérieur d'hépatite auto-immune, de diabète de type I, de psoriasis vulgaire, de syndrome de Guillain-Barré, de sclérose en plaques, d'insuffisance corticosurrénalienne primaire , de maladie de Crohn , d'anémie pernicieuse et de cirrhose biliaire primitive .

une analyse transversale de 10 811 patients atteints de schizophrénie a montré la coexistence d'une série de MAI avec la schizophrénie[80]; il y avait des associations positives avec la maladie cœliaque, la maladie de Basedow, le psoriasis, l'anémie pernicieuse et la vascularite d'hypersensibilité , et il y avait une association négative avec la polyarthrite rhumatoïde (PR). Une autre analyse transversale de 5018 patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) en Israël a montré une association positive entre le LED et la schizophrénie[81].

Les associations observées soutiennent une éventuelle contribution auto-immune dans un sous-groupe de patients atteints de schizophrénie. Étant donné que peu d'efforts ont été consacrés à l'étude de cette connexion dans les populations asiatiques, seuls Chen et al. a rapporté la coexistence d'une série de MAI avec la schizophrénie [81]. Cependant, en raison de la nature de la conception transversale, cette étude ne peut pas étudier les relations temporelles/causales entre la MAI et la schizophrénie. Les personnes génétiquement vulnérables peuvent être particulièrement à risque de développer une schizophrénie à la suite de réactions auto-immunes causées par la MAI, qui affecteraient alors le cerveau.

Suivant ce lien théorique, une étude [82] a émis l'hypothèse qu'un antécédent de MA est associé à un risque accru d'apparition ultérieure de schizophrénie. Pour tester l'hypothèse, ils ont conçu une étude nationale basée sur la population pour étudier l'incidence de la schizophrénie chez les patients atteints de MA. Cette étude de cohorte [82] a examiné si la MAI était associée à un risque accru de schizophrénie ultérieure en utilisant une cohorte appariée selon l'âge et une période de suivi maximale de 10 ans.

La principale conclusion de cette étude était la découverte d'une incidence plus élevée de schizophrénie ultérieure chez les patients atteints de MAI. Plus précisément, ils ont observé que le risque de schizophrénie était augmenté significativement chez les patients atteints du LED , de la PR , de la dermatomyosite et vascularite auto-

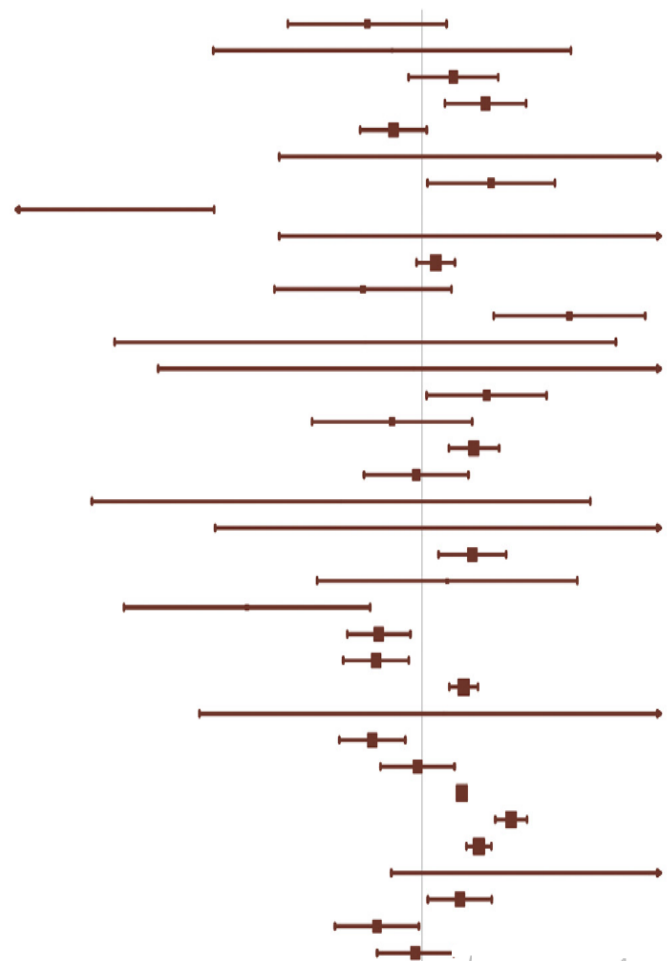
immune. En outre, cette étude a révélé certains facteurs de risque de développer une schizophrénie, notamment un âge plus jeune (inférieur ou égal à 50 ans) et certaines comorbidités (hypertension, MPOC et trouble lié à l'usage problématique d'alcool). À l'inverse, cette étude a révélé que l'utilisation de stéroïdes était un facteur de protection potentiel pour le développement de la schizophrénie.

Cette étude a révélé que les patients atteints de MAI avaient un risque plus élevé de schizophrénie ultérieure.

une méta-analyse[1] examinant l'association entre les maladies auto-immunes non neurologiques et la psychose, en étudiant l'effet de la temporalité, et sa relation avec le diagnostic psychiatrique ; les psychoses et le diagnostic des MAI spécifiques.

Pour examiner l'effet de la temporalité, toutes les études éligibles ont été classées comme suit ; premièrement études examinant la comorbidité des maladies auto-immunes non neurologiques et de la psychose (type A). deuxièmement études dans lesquelles le trouble auto-immun a précédé l'apparition ou la mesure du trouble psychotique (type B) et troisièmement études dans lesquelles le trouble psychotique a précédé l'apparition ou la mesure du trouble auto-immun (type C), figure 1.

Author	AI Disorder [Diag]	OR [95% CI]
Chen et al (2012) (8)	Alopecia areata [SZ]	0.54 [0.22-1.32]
Chen et al (2012) (8)	Anaemia [a] [SZ]	0.71 [0.09-5.43]
Chen et al (2012) (8)	Anaemia [b] [SZ]	1.43 [0.86-2.38]
Chen et al (2012) (8)	Anaemia [c] [SZ]	2.06 [1.30-3.26]
Chen et al (2012) (8)	Ankylosing spondylitis [SZ]	0.72 [0.50-1.06]
Chen et al (2012) (8)	Arteritis obliterans [SZ]	10.00 [0.20-504.01]
Chen et al (2012) (8)	Celiac disease [SZ]	2.20 [1.07-4.52]
Chen et al (2012) (8)	Crohn's disease [SZ]	0.01 [0.00-0.06]
Chen et al (2012) (8)	Goodpasture syndrome [SZ]	10.00 [0.20-504.01]
Chen et al (2012) (8)	Graves disease [SZ]	1.17 [0.94-1.45]
Chen et al (2012) (8)	Hashimoto's thyroiditis [SZ]	0.51 [0.19-1.40]
Chen et al (2012) (8)	Hypersensitivity vasculitis [SZ]	5.34 [2.26-12.59]
Chen et al (2012) (8)	Kawasaki disease [SZ]	0.53 [0.03-0.04]
Chen et al (2012) (8)	Pemphigoid [SZ]	0.91 [0.05-16.44]
Chen et al (2012) (8)	Polyarteritis nodosa [SZ]	2.08 [1.05-4.12]
Chen et al (2012) (8)	Polymyalgia rheumatica [SZ]	0.71 [0.29-1.77]
Chen et al (2012) (8)	Psoriasis [SZ]	1.80 [1.36-2.40]
Chen et al (2012) (8)	SLE [SZ]	0.94 [0.52-1.69]
Chen et al (2012) (8)	Systemic sclerosis [SZ]	0.40 [0.02-6.76]
Chen et al (2012) (8)	Thromboangitis obliterans [SZ]	2.00 [0.10-41.66]
Chen et al (2012) (8)	Type 1 Diabetes [SZ]	1.77 [1.21-2.60]
Chen et al (2012) (8)	Ulcerative colitis [SZ]	1.33 [0.30-5.83]
Chen et al (2012) (8)	Uveitis [SZ]	0.14 [0.03-0.56]
Chu et al (2012) (33)	Alopecia areata [SZ]	0.61 [0.43-0.88]
Cremaşchi et al (2017) (34)	Hyperthyroidism [SZ]	0.59 [0.41-0.86]
Cremaşchi et al (2017) (34)	Hypothyroidism [SZ]	1.61 [1.36-1.89]
Cremaşchi et al (2017) (34)	Polymyalgia rheumatica [SZ]	1.28 [0.06-20.53]
Cremaşchi et al (2017) (34)	SLE [SZ]	0.57 [0.39-0.83]
Cremaşchi et al (2017) (34)	Type 1 Diabetes [SZ]	0.95 [0.63-1.45]
Guerin et al (2012) (19)	Psoriasis [PY]	1.57 [1.52-1.64]
Hullaja et al (2018) (36)	Hidradenitis suppurativa [PY]	2.75 [2.30-3.30]
Hullaja et al (2018) (36)	Psoriasis [PY]	1.91 [1.66-2.20]
Hutchinson et al (1996) (4)	SLE [PY]	13.17 [0.71-245.47]
Kridin et al (2017) (38)	Pemphigoid [SZ]	1.54 [1.07-2.21]
Rajkumar et al (2017) (43)	Type 1 Diabetes [SZ]	0.60 [0.37-0.97]
Schmitt & Ford (2010) (45)	Psoriasis [SZ]	0.93 [0.80-1.43]



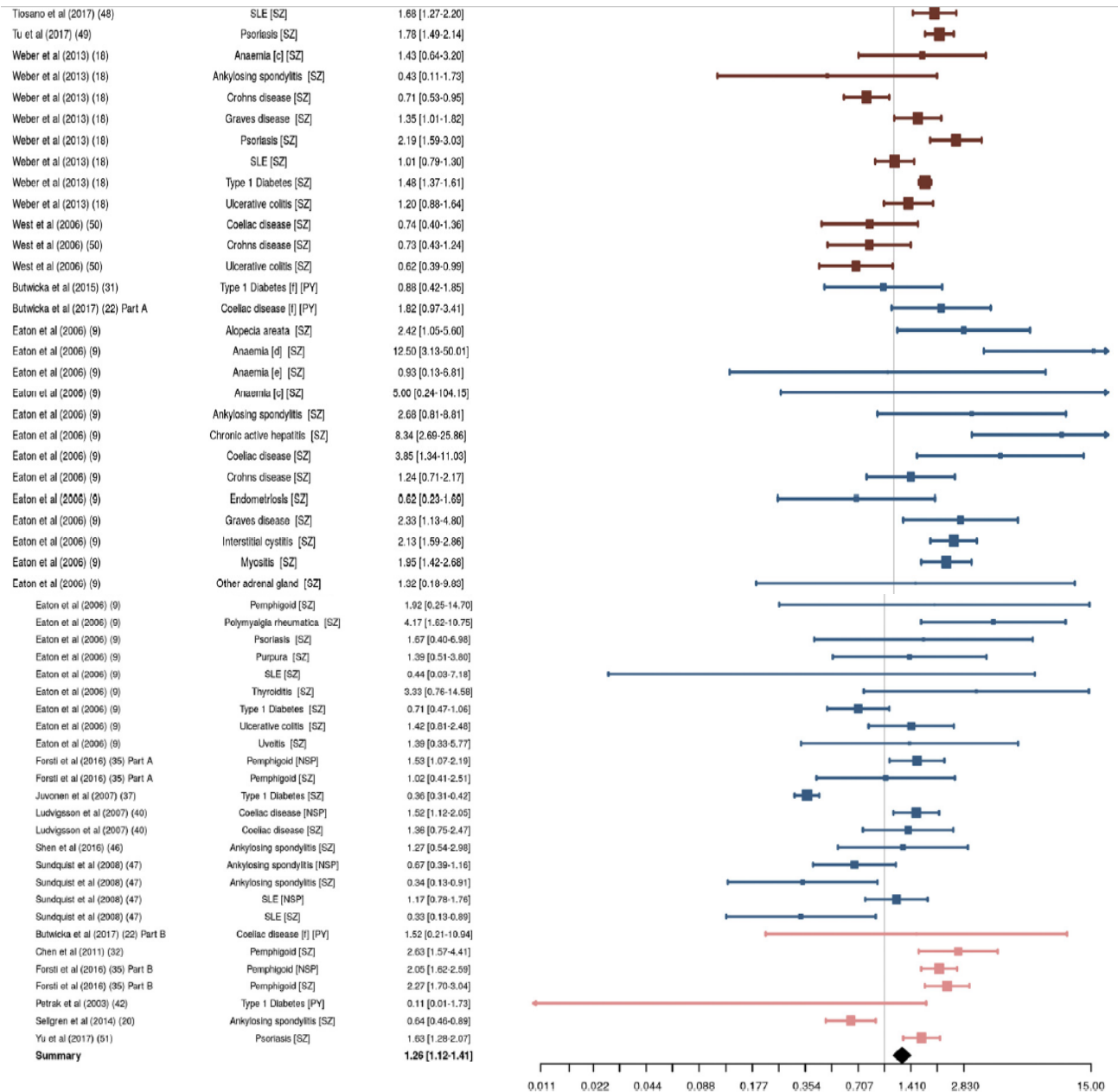


Figure 1 : Résultats de la méta-analyse[1] globale pour toutes les maladies auto-immunes non neurologiques (sauf la polyarthrite rhumatoïde) et la psychose.

Les couleurs des marqueurs et des lignes indiquent la conception de l'étude : type A (rouge), type B (bleu), type C (rose). IA, auto-immune ; IC, intervalle de confiance ; Diag, diagnostic psychiatrique ; HSV, vascularite d'hypersensibilité ; NSP, psychose non schizophrénique ; OU, rapport de cotes ; PY, psychose ; LED, lupus érythémateux disséminé ; SZ, schizophrénie . ^aType hémolytique auto- immun . ^b Type hémolytique héréditaire . ^c Type pernicieux . ^d Hémolytique acquis . ^eAutre type hémolytique héréditaire . ^f Début de l'enfance

Des analyses stratifiées ont démontré que non seulement il existe une comorbidité accrue entre maladies auto-immunes non neurologiques et la psychose (type A), mais également que les maladies auto-immunes non neurologiques augmentent le risque de psychose ultérieure (type B) et vice versa (type C) [1].

Benro *et al.* [78] ont rapporté que la présence d'une maladie auto-immune antérieure augmentait le risque de schizophrénie de 1,29 fois, alors que la schizophrénie augmentait le risque de maladie auto-immune ultérieure de 1,53 fois[79].

Dans le même ordre d'idées, il est intéressant de noter que cette méta-analyse [1], a observé des associations positives avec les maladies auto-immunes non neurologiques qui sont traditionnellement classés comme spécifiques à un organe (anémie pernicieuse, maladie de Basedow, pemphigoïde et psoriasis),et des associations négatives avec les maladies auto-immunes non neurologiques systémiques (spondylarthrite ankylosante et polyarthrite rhumatoïde) qui ciblent plusieurs organes.

Bien que les symptômes psychotiques soient une caractéristique neuropsychiatrique courante du LED[83], le LED n'était pas significativement associé à la psychose dans cette méta-analyse ; en fait, une seule étude répondant aux critères d'inclusion a rapporté une association positive significative pour le LED et la psychose[81]. Cela peut être dû au fait que les psychoses ou les manifestations psychotiques du LED peuvent être aiguës et transitoires et donc ne pas être équivalentes à un diagnostic d'un trouble psychotique chronique. De plus, les études qui font référence aux troubles psychotiques diagnostiqués dans le LED sont souvent des rapports de cas isolés [84] ou des études qui n'incluent pas de groupes témoins[85] , qui n'ont pas été examinés dans cette méta-analyse.

*Dépression
et
Maladies Auto-Immunes*

I) LA DÉPRESSION ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES

1) Définition et généralité

Les troubles de l'humeur sont des maladies psychiatriques graves et fréquentes. Des épisodes de dépression majeure surviennent à la fois dans la dépression unipolaire (dans laquelle l'humeur varie entre l'euthymie et la dépression) et le trouble bipolaire (dont l'humeur a des « hauts » pathologiques, appelés hypomanie et manie, ainsi que l'euthymie et la dépression).

Les épisodes dépressifs majeurs sont définis dans le DSM-5 par une association des symptômes [22]. Les patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé présentent des altérations dans une variété de fonctions essentielles, notamment le sommeil, l'appétit, l'activité psychomotrice, la cognition et, bien sûr l'humeur.

La prévalence au cours de la vie de la dépression majeure aux États-Unis est de 21 % chez les femmes et de 11 % à 13 % chez les hommes[86], [87] .

La dépression est la principale cause de suicide, désormais dans le top 10 des cas de décès aux États-Unis, avec près de 50 000 suicides déclarés par an [88]. En effet, la dépression majeure est associée à une réduction significative de la durée de vie, en partie due au suicide et le reste en raison de l'augmentation marquée de la vulnérabilité aux comorbidités médicales, notamment les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux, **les maladies auto-immunes**, le diabète et le cancer[89],[90],[91].

La morbidité et la mortalité associées à la dépression majeure en font la première cause d'invalidité dans le monde et exercent un fardeau économique extraordinaire sur la société en termes de perte de productivité [92].

Les facteurs de risque de dépression comprennent les antécédents familiaux de dépression (environ 35 % du risque est héréditaire), les abus et la négligence au début de la vie, ainsi que le sexe féminin et les facteurs de stress récents de la vie. Les

maladies médicales augmentent également le risque de dépression, avec des taux particulièrement élevés associés aux troubles métaboliques (par exemple, les maladies cardiovasculaires) et les maladies auto-immunes[92].

La dépression est une maladie multifactorielle on distingue comme étiologie les facteurs génétiques, les facteurs psychosociaux comme le stress environnemental, la personnalité pré-morbide, et les facteurs biologiques notamment **les trouble de la régulation neuro-immunitaire** qu'on va le détailler ci-dessous :

2) La dépression, le système immunitaire et l'inflammation

2-1) Les cytokines

Au cours des deux dernières décennies, il y a eu de plus en plus des preuves que la dépression est associée à une activation immunitaire systémique, comprenant une anomalie des marqueurs inflammatoires, du nombre de cellules immunitaires et des titres d'anticorps[93] ,[94].(figure 2 [92]). Cependant, l'activité excessive ou prolongée des cytokines inflammatoires affecte la fonction du neurocircuit, y compris celle impliquée dans l'humeur et la cognition [95](Figure 3)[92].

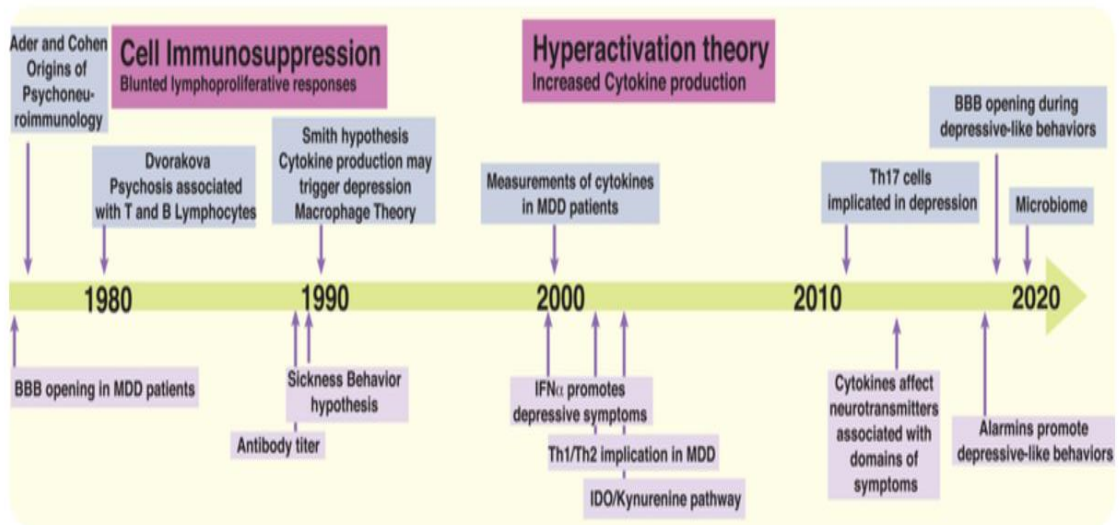


Figure 2: la chronologie des découvertes associant la dépression à des changements immunologiques et inflammatoire.

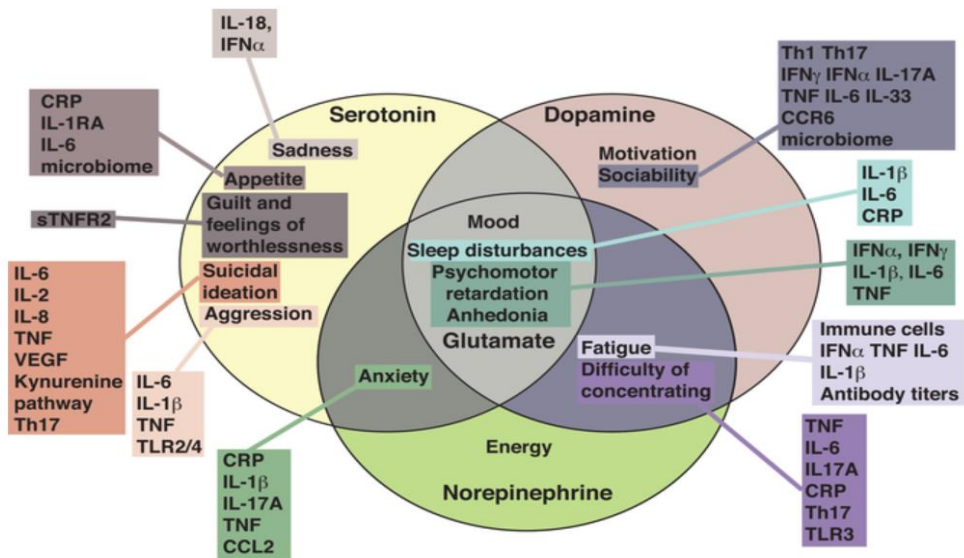


Figure 3: Symptômes de dépression associés à différents changements immunologiques.

Les neurotransmetteurs monoamines ont été associés à divers symptômes de dépression, comme illustré dans chaque ovale. Certains symptômes dépendent de plusieurs neurotransmetteurs, comme le ralentissement psychomoteur qui est régulé par la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline et le glutamate. Chaque case représente les différents changements immunologiques (par exemple, les cytokines, les cellules immunitaires et autres) associés à chaque symptôme[92].

Ainsi, par exemple, l'IL-6, le TNF, l'IL-1RA et le sIL2R sont significativement élevés dans plusieurs troubles psychiatriques pendant les épisodes aigus de la maladie et réduits après le traitement. Cela suggère qu'un état inflammatoire aigu pourrait être présent chez les patients présentant des symptômes psychiatriques aigus, ce qui est cohérent avec les résultats selon lesquels le stress psychologique est un facteur de risque important de dépression, qui induit une réponse inflammatoire et une élévation des marqueurs inflammatoires chez des volontaires sains, y compris les cytokines pro-inflammatoires qui seraient associées au développement de symptômes dépressifs[96],[97].

De plus, environ 40 % des patients traités par IFN- α pour une infection par l'hépatite C ou certains types de cancers développent des symptômes dépressifs après le début du traitement [98].

Ceci est renforcé par la notion que les facteurs environnementaux contribuent également à la fois à la dépression et à la dérégulation immunitaire.

Ainsi, il a été démontré que les traumatismes de l'enfance (par exemple, une maltraitance, les abus sexuels, la violence) provoquent des effets durables sur l'inflammation périphérique [99], [100] et ils sont associés à un risque accru de dépression.

La cooccurrence de la dépression et de l'inflammation est présente chez les individus ayant des antécédents de maltraitance infantile, mais pas chez ceux qui n'en ont pas [101], ce sujet a été traité en détail dans une revue récente[102] .

Dans l'ensemble, bien que des causes courantes (par exemple, le stress) soient associées à des résultats similaires (par exemple, la production de cytokines), il est important de reconnaître que la production de cytokines n'est qu'une partie de l'histoire et qu'une meilleure compréhension du rôle des cytokines est nécessaire pour passer le terrain en avant[92](figure 4).

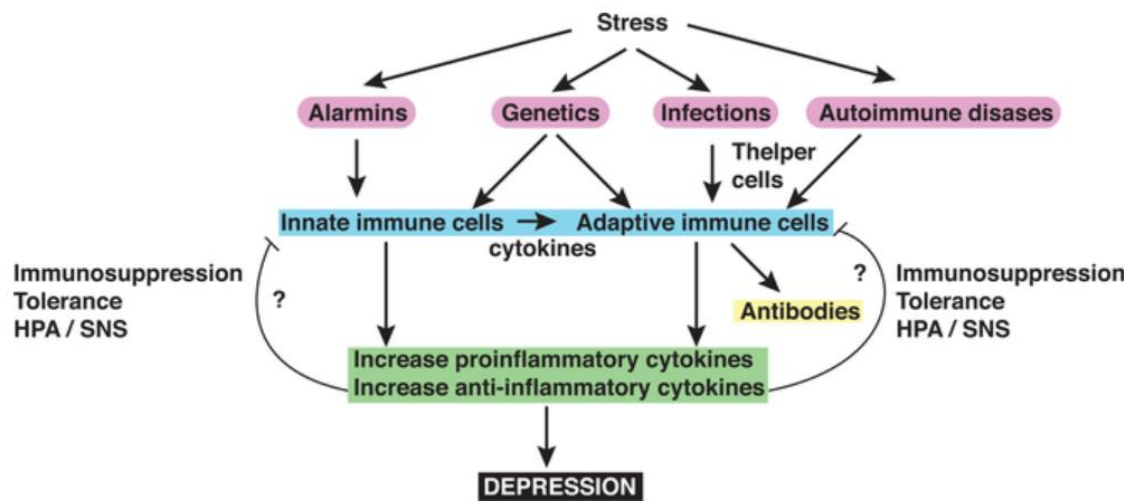


Figure 4: Diagramme des dysrégulations potentielles de la réponse immunitaire chez les patients atteints de la dépression.

Le stress induit la production d'alarmins (des molécules qui déclenchent la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules immunitaires innées qui favorisent des comportements de type dépressif chez les rongeurs), la susceptibilité génétique, les antécédents d'infection et les maladies auto-immunes peuvent également amorcer la réponse du système immunitaire au stress, par le biais des systèmes immunitaires inné et adaptatif. Les infections et les maladies auto-immunes, par exemple, peuvent agir sur les cellules T auxiliaires et affecter la production de cytokines et la production d'anticorps. On pense que les cytokines pro-inflammatoires favorisent la dépression, alors que le rôle des cytokines anti-inflammatoires est moins connu, et il reste à déterminer si les cytokines anti-inflammatoires induisent une immunosuppression ou une tolérance cellulaire[92].

Tableau 1: les cytokines et leurs fonctions immunitaires périphériques chez les patients atteints de troubles dépressif majeur par rapport aux sujets témoins sains

Cytokines	Function	Role in MDD	References
CCL2	attracts to site of inflammation: T cells (Th2 > Th1), monocytes, basophils, immature dendritic cells, NK cells	varies	Köhler et al., 2017; Leighton et al., 2018
CCL3	attracts to site of inflammation: T cells (Th1 > Th2), monocytes/macrophages, NK cells, basophils, immature dendritic cells, eosinophils, fibroblasts, neutrophils, astrocytes, osteoclasts	↑	Syed et al., 2018; Leighton et al., 2018
CCL4	targets T cells (Th1 > Th2), NK cells, monocytes/macrophages, basophils, immature dendritic cells, eosinophils, B cells	↓	Syed et al., 2018; Leighton et al., 2018
CCL5	targets T cell (memory cell > T cell, Th1 > Th2), NK cells, eosinophils, neutrophils, immature dendritic cells, monocytes/macrophages	↑	Syed et al., 2018
CCL11	recruits eosinophils, implicated in allergic response	↑	Leighton et al., 2018
CXCL4	released from platelets, attracts neutrophils, fibroblasts, and monocytes, arrests monocytes on the endothelium, important in wound healing and in promoting coagulation and arteriogenesis	↑	Leighton et al., 2018
CXCL7	released from platelets, attracts neutrophils/angiogenic, first chemokine to arrive at the site of injury	↑	Leighton et al., 2018
CXCL10	targets NK cells, B cells, activated T cells (Th1 > Th2), endothelial cells	↓	Syed et al., 2018
G-CSF	stimulates neutrophil development and differentiation	↑	Kirali et al., 2017; Syed et al., 2018
GM-CSF	promotes granulocyte maturation and proliferation, monocyte development	↑	Kirali et al., 2017
IFN-γ	induces macrophage activation, increased expression of MHC molecules and antigen processing components, Immunoglobulin class switching, suppresses Th2 cells	varies	Köhler et al., 2017
IL-1β	induces fever, T cell activation, macrophage activation	varies	Köhler et al., 2017
IL-1RA	antagonizes IL-1 function	varies	Köhler et al., 2017
IL-2	promotes T cell proliferation	↑	Köhler et al., 2017
IL-4	induces B cell activation, IgE switch, and differentiation toward Th2 cells	↓	Köhler et al., 2017
IL-5	promotes eosinophil growth, differentiation	↑	Köhler et al., 2017
IL-6	induces T and B cell growth and differentiation, acute phase production, fever	↑	Köhler et al., 2017
IL-7	induces growth of preB-cells and preT-cells	↑	Syed et al., 2018
IL-8/CXCL8	targets neutrophils, basophils, CD8 cell subsets, endothelial cells	varies	Köhler et al., 2017; Leighton et al., 2018
IL-9	induces mast cell activity, stimulates Th cells	↑	Syed et al., 2018
IL-10	potent suppressant of macrophage functions, anti-inflammatory	↑	Köhler et al., 2017
IL-12	activates NK cells, induces CD4 T cell differentiation into Th1-like cells	↑	Köhler et al., 2017
IL-13	induces B cell growth and differentiation, inhibits macrophage inflammatory cytokine production and Th1 cells, induces allergy/ asthma	↑	Köhler et al., 2017
IL-15	IL-2 like cytokine, stimulates growth of intestinal epithelium, T cells and NK cells, enhances memory CD8 T cell survival	↑	Syed et al., 2018
IL-17A	pro-inflammatory, induces cytokine production by epithelia, endothelia, astrocytes, and fibroblasts	↑	Köhler et al., 2017
IL-18	induces IFN-γ production by T cells and NK cells, promotes Th1 induction	↑	Köhler et al., 2017
sIL-2 receptor	increased in autoimmune disease	↑	Köhler et al., 2017
sIL-6 receptor	promotes IL-6 signal	no change	Köhler et al., 2017
TGFβ1	anti-inflammatory	no change	Köhler et al., 2017
sTNFR2	activated by TNF	↑	Köhler et al., 2017
TNF	promotes inflammation, endothelial activation	↑	Köhler et al., 2017

2-2) La Neuroplasticité et la dépression

Il existe un nombre croissant de preuves démontrant que le stress diminue l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) dans les structures limbiques qui contrôlent l'humeur et que le traitement antidépresseur inverse ou bloque les effets du stress. Des niveaux diminués de BDNF, ainsi que d'autres facteurs neurotrophiques, pourraient contribuer à l'atrophie de certaines structures limbiques, y compris l'hippocampe et le cortex préfrontal qui a été observée chez des sujets déprimés[103].

De nombreuses études, y compris des méta-analyses, ont démontré qu'il y a une diminution significative des niveaux de BDNF, GDNF et IGF-1 ainsi qu'une augmentation des niveaux de VEGF chez les patients souffrant de dépression[104],[105],[106].

Les cytokines pro-inflammatoires présente un impact néfaste sur le système nerveux central. Il sont responsable des diminution des concentration des neurotrophines et principalement du BDNF et par conséquent, ils peuvent endommager la structure et la fonction neuronales conduisant à des déficits de neuroplasticité [107].

2-3) L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la dépression

Des expositions prolongées à des environnements stressants, qui entraînent une élévation chronique des glucocorticoïdes, ont été associées à l'apparition de la dépression [108]. Généralement, on pense que les niveaux de glucocorticoïdes jouent plusieurs rôles dans la gestion des conditions stressantes. Il est bien établi que, lors de la réception de stimuli stressants, l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) est libérée dans l'hypothalamus, ce qui stimule l'hypophyse antérieure pour augmenter les taux d'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Par la suite, l'ACTH agit sur les glandes surrénales pour réguler à la hausse la concentration de glucocorticoïdes pour

faire face au stress. Cependant, l'une des principales causes de la dépression est l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien avec une augmentation persistante des niveaux de glucocorticoïdes. De nombreuses preuves démontrent que les niveaux de glucocorticoïdes régulent la transmission neuronale et la plasticité synaptique[109] , bien que des niveaux anormalement élevés soient reconnus comme un risque de troubles dépressifs [110]. Ainsi, l'exposition chronique aux glucocorticoïdes a été utilisée comme modèle animal fiable de la dépression [111].

3) L'implication clinique des traitements immunomodulateur dans la prise en charge d'une dépression

La prise en charge de la dépression comprend ; les antidépresseurs et les autres médicaments qui potentialise son effet, la psychothérapie fondée sur des données probantes, comme la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et la psychothérapie interpersonnelle [92] et les traitements non pharmacologiques, y compris l'électroconvulsivothérapie , la stimulation magnétique transcrânienne répétitive et la stimulation du nerf vague [112].

À l'heure actuelle, il n'existe pas de biomarqueurs cliniquement utiles de la réponse d'un individu donné à un antidépresseur par rapport à un autre[113], Les patients déprimés avec des augmentations des marqueurs inflammatoires peuvent représenter une population relativement résistante au traitement[114]. À cet égard, il est intéressant de noter que les patients atteints de maladies auto-immunes ont des taux de prévalence anormalement élevés de dépression qui répond d'une façon défavorable au traitement pharmacologique [114].

Il existe un corpus relativement plus important de littérature examinant la réponse de la dépression après un traitement qui module le système immunitaire. Les patients atteints de maladies inflammatoires, en particulier de maladies auto-immunes, traités avec des médicaments immunosuppresseurs présentent souvent une

amélioration des symptômes de la dépression. Les essais dans ce domaine se sont concentrés sur deux classes de médicaments, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de cytokines.

Une méta-analyse récente composée des données de 10 000 patients a révélé que les monothérapies par inhibiteurs de cytokines sont prometteuses; puisque 4 anti-inflammatoires sur 6 améliorent la dépression[115], [116].

Cependant, il est important de noter que ces études ont été menées chez des patients atteints de maladies inflammatoires comorbides (p. ex., psoriasis, polyarthrite rhumatoïde), qui peuvent avoir une physiopathologie distincte.

Dans des essais non randomisés et/ou non contrôlés par placebo ciblant le TNF ou l'IL-6, des effets similaires ont été observés[116] , indiquant une amélioration des symptômes dépressifs avec les traitements inhibiteurs de cytokines.

Tous ces traitements anti-inflammatoires présentent des profils d'innocuité relativement bons, sans effets secondaires majeurs constatés, mais il convient d'être prudent car les essais étaient de courte durée[115].

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que les approches d'inhibiteurs de cytokines offrent des avantages chez les patients déprimés présentant une inflammation importante, mais il reste à déterminer si l'amélioration est due, au moins en partie, à leurs effets sur les maladies somatiques.

Bien que tous ces médicaments visent à réduire l'inflammation, ils ciblent tous différents mécanismes impliqués dans le processus inflammatoire. Les AINS inhibent la COX-2, qui est impliquée dans l'induction de l'inflammation. Les **inhibiteurs de cytokines** inhibent sélectivement les cytokines. Les **glucocorticoïdes** agissent sur une myriade de cibles. Les **statines** diminuent les niveaux de CRP et inhibent les lymphocytes.

De plus les patients déprimés résistants au traitement peuvent également bénéficier de ces anti-inflammatoires[12].

Dans l'ensemble, il existe un grand nombre de preuves que les réponses immunitaires sont dérégulées chez les patients atteints d'une dépression (figure 3).

4) La Comorbidité dépression / maladie auto-immune

La comorbidité entre les maladies auto-immunes et la dépression est connue depuis plusieurs décennies, plusieurs études sont publiées dans ce sens pour mieux identifier et expliquer cette comorbidité.

Dans une étude basée sur la population du Danemark portant sur 1 016 519 personnes, a révélé que les personnes souffrant de dépression avaient un risque significativement plus élevé de développer une MAI au cours des 11 années suivantes par rapport aux personnes sans dépression [117].

Dans une cohorte de 5 727 655 personnes, la dépression était associée à un risque accru de maladie de Crohn (risque relatif, RR=2,11 ; IC à 95 % : 1,65-2,70) et de rectocolite hémorragique (RR=2,23 ; IC à 95 % : 1,92-2,60) après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut socio-économique, les conditions comorbides, le statut tabagique et l'utilisation d'antidépresseurs[9].

Ces résultats sont cohérents avec un nombre limité d'études antérieures qui montrent une incidence plus élevée de survenue d'une dépression avant le diagnostic des MAI comme les MICI et SEP.

Une cohorte basée sur des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, de maladie inflammatoire de l'intestin ou de sclérose en plaques présentait une incidence élevée de dépression[118].

Dix études ont comparé la prévalence des diagnostics de dépression conférés par entretien ou obtenus à partir de sources de données autres que les échelles de dépression dans la population SEP et les populations de comparaison ont constaté que la dépression était plus répandue dans la population atteinte de SEP[119]

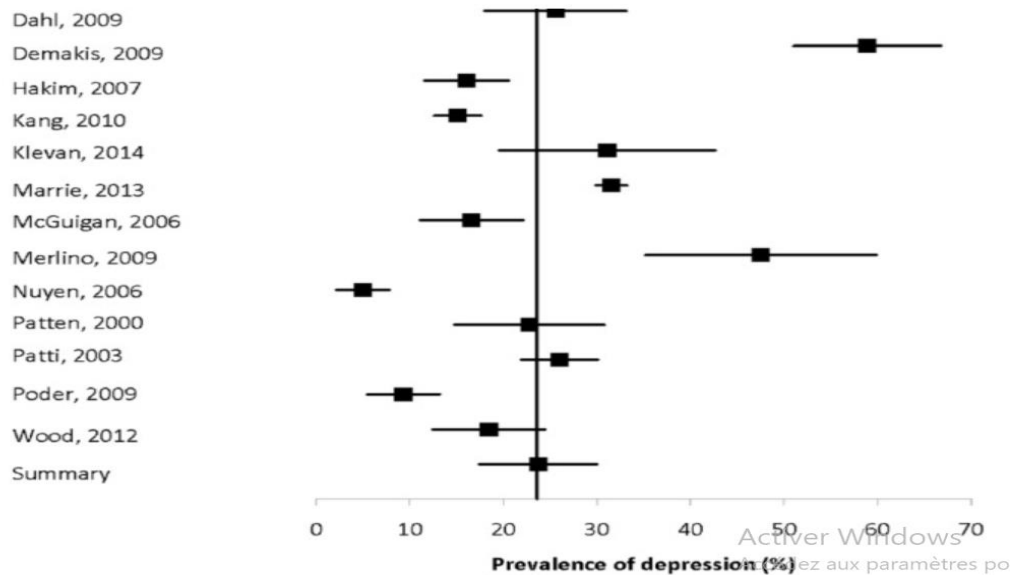


Figure 5: la prévalence de la dépression chez les patients atteint d'une SEP (10 études de comparaison)

Dans une étude basée sur la population du Royaume-Uni portant sur 403 665 personnes, ils ont constaté que la dépression augmente le taux de diagnostic de la maladie de crohn et de la rectocolite hémorragique. Il s'agit de la première étude à explorer la relation temporelle entre la dépression et les MICI tout en tenant compte de l'utilisation d'antidépresseurs. L'association entre la dépression et les MICI est restée significative après l'ajustement des co-variables et à travers des analyses de sensibilité[9], cet étude a conclu que la dépression augmente le risque de développer une MICI tandis que le traitement antidépresseurs (ISRS et TCA) protège de manière significative contre les MICI[9].

Une autre étude britannique[120] a utilisé les données de cohorte de population et de cohorte de naissance britannique de 1958 (l'étude nationale sur le développement de l'enfant) pour étudier les âges d'apparition de la dépression et de 23 maladies auto-immunes. Ils ont exploré la relation entre la dépression et les maladies auto-immunes jusqu'à la quarantaine à l'aide de données épidémiologiques et génétiques. Ils ont reproduit la découverte selon laquelle les troubles auto-immuns sont fréquemment comorbides avec la dépression, Ils ont également démontré que l'apparition d'une maladie auto-immune augmentant le risque d'apparition ultérieure d'une dépression ; cet effet était largement indépendant de l'effet des facteurs de risque génétiques influençant le risque de dépression.

Troubles bipolaires
Et
Maladies auto-immunes

I) LES TROUBLES BIPOLAIRES ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES

1) Définition et généralité

Les troubles bipolaires sont des troubles psychiatriques chroniques qui touchent plus de 1 % de la population mondiale[121], La prévalence estimée sur la vie entière est de 0,6 % pour le trouble bipolaire type I et 0,4 % pour le trouble bipolaire type II[122]. Leur diagnostic est clinique basé sur les critères diagnostiques DSM 5 [22]. Les troubles bipolaires sont les principales causes d'invalidité chez les jeunes car ils peuvent entraîner des troubles cognitifs et fonctionnels[123] et une augmentation de la mortalité[124], en particulier par suicide [125] et comme complication d'autres comorbidités médicales surtout les maladies cardiovasculaires[124].

Les comorbidités médicales psychiatriques et non psychiatriques sont courantes chez les patients atteints des troubles bipolaires et pourraient également contribuer à une mortalité accrue[124]. Les troubles bipolaires font partie des troubles psychiatriques les plus héréditaires, bien qu'un modèle avec des interactions gène-environnement soit censé expliquer mieux l'étiologie[126]. Un diagnostic précoce et précis est difficile dans la pratique clinique car l'apparition du trouble bipolaire est généralement caractérisée par des symptômes non spécifiques, une labilité de l'humeur ou un épisode dépressif, qui peut être similaire dans sa présentation à la dépression unipolaire[22]. En outre, les patients et leurs familles ne comprennent pas toujours la signification de leurs symptômes, en particulier avec des symptômes hypomaniaques ou maniaques[127]. Comme des biomarqueurs spécifiques pour les troubles bipolaires ne sont pas encore disponibles, une évaluation clinique minutieuse reste la pierre angulaire du diagnostic. La détection des symptômes hypomaniaques et l'évaluation clinique longitudinale sont essentielles pour différencier un trouble bipolaire d'autres affections[22]. Un traitement précoce optimal des patients avec des médicaments fondés sur des preuves (généralement des stabilisateurs de l'humeur et des antipsychotiques)[128] et des stratégies psychosociales sont nécessaires.

Plusieurs études ont suggéré des mécanismes complexes et multifactoriels impliquant l'interaction entre un fond génétique sensible et l'exposition environnementale dans la détermination du risque de développer un trouble bipolaire [129]. Il a été démontré que les patients adultes atteints des troubles bipolaires présentent plusieurs altérations dans plusieurs systèmes biologiques [127], le dysfonctionnement immunitaire étant reconnu comme un mécanisme clé dans la physiopathologie et le traitement des troubles bipolaires [130],[131]. L'identification des fondements biologiques des troubles bipolaires, est de la plus haute importance dans la recherche de traitements nouveaux et plus efficaces, dans le but ultime de réduire le fardeau associé à la maladie et d'améliorer la vie des patients.

Au cours des dernières années, plusieurs études ont tenté d'identifier les mécanismes inflammatoires et immunitaires dans les troubles bipolaires, y compris la mesure dans laquelle ces mécanismes peuvent contribuer à la progression de la maladie et à l'efficacité du traitement [132],[133],[134].

2) Les trouble bipolaire, le système immunitaire et l'inflammation

Les troubles bipolaires a été associée à des changements immunitaires périphériques, et la pertinence de ces marqueurs périphériques a été explorée [135]. Il est important de noter que certaines études suggèrent qu'une augmentation de l'inflammation n'est pas observée chez tous les patients atteints des troubles bipolaires, mais plutôt uniquement chez un sous-ensemble particulier de patients[136],[137]. La possibilité d'identifier un « phénotype inflammatoire » spécifique chez les patients atteints des troubles bipolaires est à l'étude en termes de nouvelles approches thérapeutiques ; ces patients pourraient être plus sensibles aux médicaments anti-inflammatoires que d'autres, comme nous le verrons plus loin.

2-1) Les cytokines et les troubles bipolaires

Une revue systématique et méta-analyse [138] des niveaux de cytokines, de récepteurs de cytokines et d'antagonistes de cytokines dans le trouble bipolaire au cours de différentes phases affectives de la maladie a inclus 13 études, comprenant 556 patients atteints de trouble bipolaire et 767 sujets témoins sains. Il s'agit de la première méta-analyse des taux de cytokines dans le trouble bipolaire selon l'état affectif.

Dans l'ensemble, la méta-analyse a démontré des niveaux élevés de sTNF-R1, TNF- α et sIL-2R chez les patients maniaques par rapport aux sujets témoins sains ainsi que des niveaux élevés de sTNF-R1 et TNF- α chez les patients maniaques par rapport aux patients euthymiques. Les taux de sTNF-R1 étaient élevés chez les patients euthymiques par rapport aux sujets témoins sains. Les résultats appuient la théorie d'un système de réponse immunitaire activé dans le trouble bipolaire.

Les niveaux de TNF- α ont montré une tendance presque significative à l'élévation chez les patients déprimés par rapport aux témoins sains, ce qui suggère que le TNF- α pourrait éventuellement représenter un marqueur d'état dans la maladie, reflétant l'activité globale de la maladie, quelle que soit la polarité.

Tableau 2: Niveaux de cytokines chez les patients atteints de troubles bipolaires en fonction de l'état affectif, en comparaison avec des sujets témoins sains

Outcome	N studies	Bipolar patients	Healthy controls	SMD (95% CI)	p value	Heterogeneity		I ²	References
						χ ²	p value		
Manic patients									
sIL-2R	2	41	52	0.85 (0.42, 1.29)	<0.01	0.35	0.55	0	(Maes et al., 1995; Tsai et al., 2001)
sIL-6R	2	41	52	0.58 (-0.30, 1.46)	0.20	3.50	0.06	71	(Maes et al., 1995; Tsai et al., 2001)
IFN-γ	1	70	96	0.15 (-0.16, 0.45)	NA	NA	NA	NA	(Kim et al., 2004)
TNF-α	4	76	172	3.68 (1.35, 6.01)	<0.01	104.12	<0.01	97	(Barbosa et al., 2011; Kapczinski et al., 2011; O'Brien et al., 2006; Ortiz-Dominguez et al., 2007)
sTNFR1	3	84	310	0.87 (0.44, 1.31)	<0.01	4.67	0.10	57	(Barbosa et al., 2011; Hope et al., 2011a; Tsai et al., 2012)
sTNFR2	1	34	38	0.31 (-0.15, 0.78)	NA	NA	NA	NA	(Barbosa et al., 2011)
TGF-β1	1	70	96	-0.59 (-0.90, -0.28)	NA	NA	NA	NA	(Kim et al., 2004)
IL-1β	1	10	33	-6.62 (-8.25, -4.99)	NA	NA	NA	NA	(Ortiz-Dominguez et al., 2007)
IL-2	1	10	33	-3.08 (-4.06, -2.10)	NA	NA	NA	NA	(Ortiz-Dominguez et al., 2007)
IL-4	2	80	129	3.75 (-2.31, 9.81)	0.22	49.89	<0.01	98	(Kim et al., 2004; Ortiz-Dominguez et al., 2007)
IL-5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-6	2	37	319	0.22 (-0.13, 0.56)	0.23	0.05	0.83	0	(Hope et al., 2011a; Kapczinski et al., 2011)
IL-8	1	12	21	4.61	NA	NA	NA	NA	(O'Brien et al., 2006)
IL-10	1	20	80	-0.04 (-0.53, 0.45)	NA	NA	NA	NA	(Kapczinski et al., 2011)
IL-12	1	25	85	0.51 (0.06, 0.96)	NA	NA	NA	NA	(Kim et al., 2002)
IL-1RA	2	50	272	0.55 (-0.08, 1.17)	0.09	11.41	0.02	65	(Hope et al., 2011a; Tsai et al., 2012)
Depressed patients									
sIL-2R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
sIL-6R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IFN-γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TNF-α	3	39	134	4.31 (-0.57, 9.19)	0.08	89.86	<0.01	98	(Kapczinski et al., 2011; O'Brien et al., 2006; Ortiz-Dominguez et al., 2007)
sTNFR1	1	58	239	0.12 (-0.17, 0.41)	NA	NA	NA	NA	(Hope et al., 2011a)
sTNFR2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TGF-β1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-1β	1	10	33	-0.51 (-1.22, 0.21)	NA	NA	NA	NA	(Ortiz-Dominguez et al., 2007)
IL-2	1	10	33	-3.03 (-4.00, -2.05)	NA	NA	NA	NA	(Ortiz-Dominguez et al., 2007)
IL-4	1	10	33	-0.62 (-1.35, 0.10)	NA	NA	NA	NA	(Ortiz-Dominguez et al., 2007)
IL-5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-6	3	56	352	1.04 (-0.54, 2.62)	0.20	44.78	<0.01	96	(Hope et al., 2011a; Kapczinski et al., 2011; Ortiz-Dominguez et al., 2007)
IL-8	1	9	21	7.14 (5.05, 9.23)	NA	NA	NA	NA	(O'Brien et al., 2006)
IL-10	1	20	80	0.38 (-0.11, 0.87)	NA	NA	NA	NA	(Kapczinski et al., 2011)
IL-12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-1RA	1	58	239	-0.08 (-0.37, 0.21)	NA	NA	NA	NA	(Hope et al., 2011a)
Euthymic patients									
sIL-2R	1	31	31	0.56 (0.05, 1.07)	NA	NA	NA	NA	(Tsai et al., 2001)
sIL-6R	1	31	31	0.19 (-0.31, 0.69)	NA	NA	NA	NA	(Tsai et al., 2001)
IFN-γ	1	31	16	0.26 (-0.34, 0.87)	NA	NA	NA	NA	(Guloksuz et al., 2010)
TNF-α	4	108	156	-0.06 (-0.34, 0.21)	0.64	3.06	0.38	2	(Barbosa et al., 2011; Drexhage et al., 2011b; Guloksuz et al., 2010; Kapczinski et al., 2011)
sTNFR1	4	108	340	0.58 (0.25, 0.92)	<0.01	5.48	0.14	45	(Barbosa et al., 2011; Brietzke and Teixeira, 2010; Hope et al., 2011a; Tsai et al., 2012)
sTNFR2	2	49	68	0.57 (-0.77, 1.90)	0.40	11.62	<0.01	91	(Barbosa et al., 2011; Brietzke and Teixeira, 2010)
TGF-β1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-1β	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-2	1	45	41	0.04 (-0.56, 0.65)	NA	NA	NA	NA	(Guloksuz et al., 2010)
IL-4	1	31	16	0.38 (-0.22, 0.99)	NA	NA	NA	NA	(Guloksuz et al., 2010)
IL-5	2	69	38	-0.01 (-0.52, 0.49)	0.96	1.58	0.21	37	(Drexhage et al., 2011b; Guloksuz et al., 2010)
IL-6	2	46	319	0.47 (-0.69, 1.64)	0.43	13.17	<0.01	92	(Hope et al., 2011a; Kapczinski et al., 2011)
IL-8	1	38	22	0.57 (-0.77, 1.90)	NA	NA	NA	NA	(Drexhage et al., 2011b)
IL-10	3	89	118	-0.08 (-0.44, 0.28)	0.66	2.69	0.26	26	(Drexhage et al., 2011b; Guloksuz et al., 2010; Kapczinski et al., 2011)
IL-12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-1RA	2	59	272	0.20 (-0.13, 0.53)	0.24	1.11	0.29	10	(Hope et al., 2011a; Tsai et al., 2012)

SMD, standardized mean difference; CI, confidence interval; χ², chi squared; I², Isquared; IL, interleukin; IL1-Ra, IL-1 receptor antagonist; sTNF-R1, soluble tumor necrosis factor receptor -1; sTNF-R2, soluble tumor necrosis factor receptor-2; TNF-α, tumor necrosis factor-α; IFN-γ, interferon-γ; sIL-2R, soluble IL-2 receptor; sIL-6R, soluble IL-6 receptor; TGF-β1, transforming growth factor-β1.

2-2) Le dysfonctionnement des cellules myéloïdes et les troubles bipolaires

Parmi les hypothèses à l'origine de l'implication du système inflammatoire dans le trouble bipolaire, la théorie des macrophages-lymphocytes T, initialement proposée pour la dépression[139], a été étendue au trouble bipolaire. Cette théorie postule un système de réponse immunitaire activé de manière chronique médié par les macrophages (dans le cerveau connu par le nom de la microglie) et les lymphocytes T comme base de la maladie, dans lequel leur production de cytokines et de substances inflammatoires confère une vulnérabilité et une déstabilisation de la fonction cérébrale, le rendant sensible aux facteurs de stress environnementaux qui, à leur tour, entraînent des troubles de l'humeur.

2-3) La neuroplasticité et les troubles bipolaires

La neuroplasticité altérée a été proposée comme mécanisme physiopathologique des troubles de l'humeur [103], qui pourrait, en partie, être médiée par les cytokines. Une diminution des niveaux de BDNF, qui joue un rôle central dans la plasticité synaptique et la survie neuronale, a été documentée dans les phases aiguës de la maladie bipolaire, les niveaux semblant se normaliser après stabilisation d'une manie aiguë

L'association spécifique entre les niveaux périphériques de cytokines et de neurotrophines doit être clarifiée. Une étude portant sur des patients adultes atteints de trouble bipolaire de stade précoce et avancé a révélé que les niveaux de BDNF étaient positivement associés aux niveaux d'IL-6 mais négativement associés au TNF- α ; l'inflammation a des effets répandus et négatifs sur la neurogenèse cérébrale.

2-4) Le stress oxydatif et les troubles bipolaires

De nouvelles preuves indiquent l'implication du stress oxydatif et du dysfonctionnement mitochondrial comme mécanismes physiopathologiques possibles dans le trouble bipolaire [140]. Plus précisément, des niveaux élevés d'enzymes

antioxydantes ont été démontrés dans des épisodes affectifs tandis que des marqueurs élevés de peroxydation lipidique ont été trouvés indépendamment de la phase de la maladie[141].

De plus, des altérations de l'activité et de la fonction de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale ont été démontrées dans le trouble bipolaire [142]. Il a été démontré que la cytokine pro-inflammatoire IL-6, produite dans une large mesure par la glie activée, stimule la production d'espèces réactives de l'oxygène dans le cerveau et qu'une autre cytokine pro-inflammatoire, le TNF- α , induit dommages mitochondriaux via la suppression de l'activité des complexes mitochondriaux [143].

Des preuves récentes indiquent que les espèces réactives de l'oxygène mitochondrial agissent comme des molécules de signalisation dans le déclenchement de la production de cytokines pro-inflammatoires[144], indiquant une relation bidirectionnelle entre le système inflammatoire et le dysfonctionnement mitochondrial.

2-5) L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et les troubles bipolaires

Des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) ont été démontrées à plusieurs reprises dans le trouble bipolaire[145], et les cytokines interagissent avec le système HPA de plusieurs façons, éventuellement en exerçant des effets négatifs sur la neurogenèse.

La fonction et l'expression du récepteur des glucocorticoïdes peuvent être modulées par les cytokines [146] et les cytokines libérées dans le cadre de la réponse au stress peuvent de même stimuler directement la libération hypothalamique de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) et la libération hypophysaire de l'hormone corticotrope (ACTH).

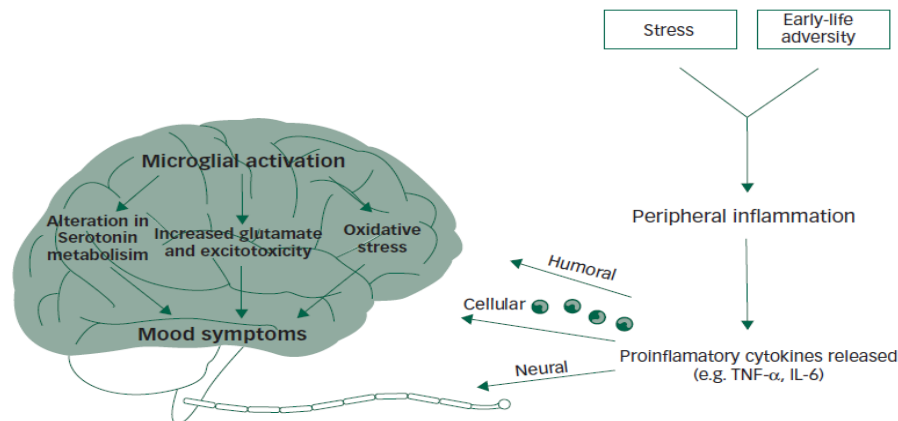


Figure 6: Inflammation et les troubles de l'humeur.

Cette figure a été simplifiée pour se concentrer sur les principales associations putatives entre l'inflammation et les troubles de l'humeur. Le stress chronique et les traumatismes au début de la vie peuvent entraîner une activation persistante du système de réponse inflammatoire. Les cytokines pro-inflammatoires libérées par une réponse immunitaire activée peuvent atteindre le cerveau par trois voies principales : humorale, cellulaire et neurale. Ces cytokines entraînent des altérations du métabolisme de la sérotonine, une augmentation du glutamate et du stress oxydatif. L'effet en aval de ces altérations des circuits neuronaux peut entraîner l'apparition et la persistance de symptômes thymiques. IL, interleukine ; TNF, facteur de nécrose tumorale

3) L'implication clinique des immunomodulateurs dans le traitement pharmacologique des troubles bipolaires

Le dysfonctionnement immunitaire est un aspect important de la physiopathologie des troubles bipolaires, non seulement fortement associé aux taux élevés de comorbidités médicales chez les patients, mais aussi ayant potentiellement des effets directs et indirects sur les circuits neuronaux et donc sur les symptômes cognitifs, émotionnels et comportementaux. Sur cette base, il est raisonnable de supposer que les stratégies pharmacologiques ciblant les médiateurs immunitaires peuvent avoir des effets bénéfiques[147],[148],[149].

Plusieurs essais cliniques ont été publiés sur l'utilisation d'agents anti-inflammatoires chez les patients atteints des troubles bipolaires , suggérant globalement une efficacité antidépressive modérée [149], [147],[150],[151].

Des effets ont été proposés pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que le célécoxib [152],[153], et l'aspirine[154] , les acides polyinsaturés ; omega3 [155], [156], l'antioxydant *N* -acétylcystéine[157],[158],[159], les médicaments anti-cytokines[160] , la pioglitazone (un récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR)-agoniste gamma)[161] et la minocycline [162],[163], mais d'autres médicaments devraient être testés dans un proche avenir.

Cependant, il est important de souligner que les changements immunitaires observés ne sont pas cohérents dans toutes les populations et tous les patients, ce qui suggère que seul un sous-ensemble d'entre eux pourrait avoir un véritable phénotype « inflammatoire ».

4) Comorbidité des MAI et les troubles bipolaires

La comorbidité entre trouble bipolaire et maladie auto-immune a attiré l'attention des chercheurs. Une précédente enquête par questionnaire clinique auprès de patients atteints de trouble bipolaire a révélé que l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde, des maladies thyroïdiennes, du diabète de type 1 et d'autres maladies liées au système immunitaire était significativement plus élevée dans cette population[164] . Une étude contrôlée plus large impliquant des entretiens structurés a rapporté que les patients atteints de trouble bipolaire avaient un risque significativement plus élevé de survenue des maladies auto-immunes multiples par rapport aux patients du groupe témoin, et que ce risque était indépendant du sous-type de trouble bipolaire [165]. Il a également été constaté que les personnes atteintes de plusieurs maladies auto-immunes sont plus susceptibles de développer un trouble bipolaire que les personnes ayant une fonction immunitaire normale. Dès 1987, des chercheurs ont constaté que la prévalence du

trouble bipolaire était significativement plus élevée chez les patients atteints de sclérose en plaques que dans la population générale avec un $P < 0,001$ [166]. Des résultats similaires ont également été trouvés dans des enquêtes épidémiologiques dans différents pays et régions [167], [168].

À la fin du siècle dernier, des études d'association à l'échelle du génome ont révélé une association génétique significative entre le trouble bipolaire et les maladies auto-immunes [169], [170].

une revue systématique et une méta-analyse [171] s'est centrée sur plusieurs maladies auto-immunes courantes dont : le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, la sclérose en plaques, la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante, le pemphigus et le syndrome de Sjogren. Dix études de cohorte et cas-témoins de 2004 à nos jours ont été résumées, 16 groupes de données comparatives ont été inclus et une méta-analyse a été réalisée. Sur les 10 études incluses, une était liée au syndrome de sjogren [172], une était liée au lupus érythémateux disséminé, une était liée aux MICI (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) [173], quatre étaient liées à polyarthrite rhumatoïde [172], [174], quatre étaient liées au psoriasis [175], deux étaient liées à la sclérose en plaques [166], une était liée au pemphigus [173] et une était liée à la spondylarthrite ankylosante [176]. La taille des échantillons de ces études variait de 1 005 à 933 880. Cette méta-analyse [171], a montré que la prévalence du trouble bipolaire chez les patients atteints d'une maladie auto-immune était significativement plus élevée par rapport au groupe témoin ($DM = 1,54$, IC à 95 % : 1,28-1,86, $P < 0,00001$) (figure 5).

Des études transversales faisant état de la comorbidité du trouble bipolaire chez les patients atteints d'une maladie auto-immune [171]. Parmi les cinq études incluses, une était liée au lupus érythémateux disséminé [177], une était liée à l'entérite inflammatoire (maladie de Crohn et colite ulcéreuse) [178], deux étaient liées à la sclérose en plaques [179], [180] et une était liée au pemphigus [181]. Au total, 34 633

patients atteints de maladies auto-immunes et 238 200 témoins ont été inclus. Les résultats de la méta-analyse ont démontré que la prévalence du trouble bipolaire chez les patients atteints d'une maladie auto-immune était considérablement plus élevée que par rapport au groupe témoin (DM = 2,23, IC à 95 % : 1,62–3,07, P < 0,00001, I² = 65 %) (figure 6), ce qui valide davantage les résultats précédents.

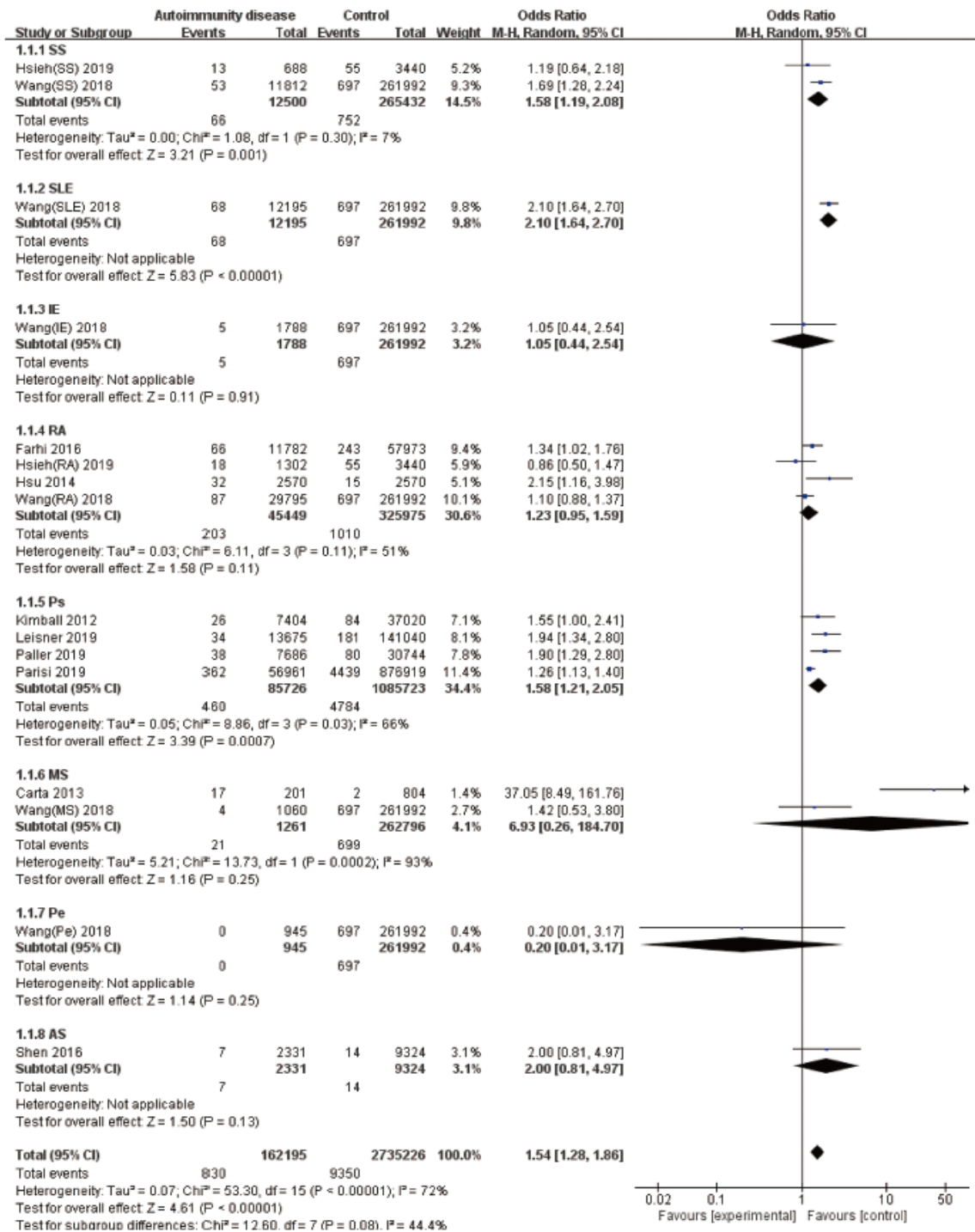


Figure 7: Méta-analyse de la prévalence du trouble bipolaire chez les patients atteints des MAI

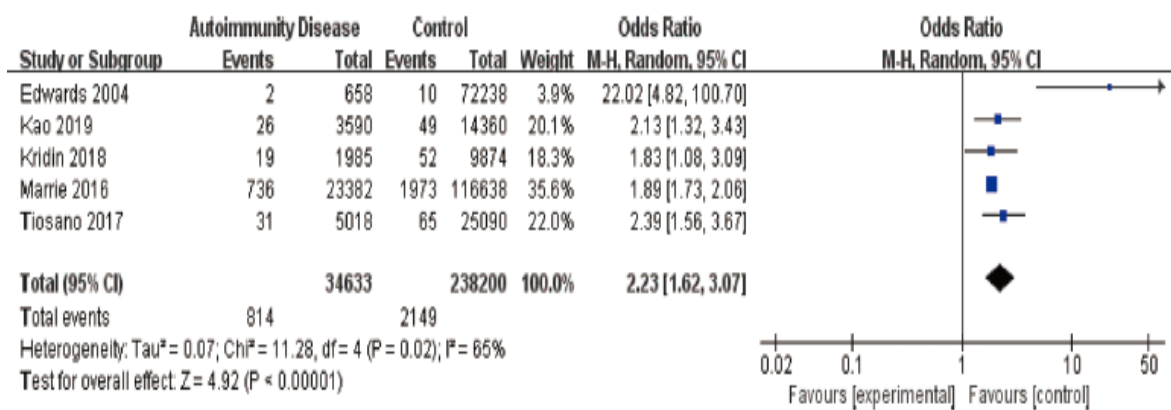


Figure 8: une Méta-analyse des études transversales



Partie Pratique

1) OBJECTIF DE TRAVAIL :

Les objectifs de notre travail consistent en :

➤ Décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients atteints des maladies auto-immunes en comorbidité avec des troubles psychiatriques ayant été admis à l'hôpital Ar-razi de salé.

- Décrire les motifs d'admission au service psychiatrique ainsi que la durée moyenne de séjour
- Décrire les principales comorbidités somatiques et psychiatriques des patients
- Décrire les principes de prise en charge des patients
- Évaluer l'impact des maladies auto-immunes sur l'évolution et le pronostic des maladies psychiatriques.

➤ Comparer les données recueillies à celles de la littérature.

2) METHODOLOGIE DU TRAVAIL

2.1 Type et durée de l'étude

Notre étude est de type transversal descriptif rétrospectif portant sur une période de 7 ans, allant du 01 janvier 2014 au 31 décembre 2021

2.2 Échantillon de l'étude

L'étude a porté sur les dossiers médicaux des patients atteints des troubles psychiatriques comorbide à des maladies auto-immunes ayant été hospitalisés à l'hôpital psychiatrique universitaire Ar-razi de Salé.

2.3 Critères d'inclusion

- Les malades hospitalisés au service de psychiatrie adulte de l'hôpital psychiatrique universitaire Ar-razi de Salé.
- Diagnostiqués atteints des troubles psychiatriques (selon les critères du DSM 5) comorbide à une maladie auto-immune.
- Age : pas de limite d'âge, ni de sexe
- Le respect de l'anonymat et la confidentialité des données.

2.4 Critères d'exclusion

- Dossiers incomplets et manque de données

2.5 Outils d'évaluation

Le support utilisé pour recueillir les informations est un questionnaire qualitatif à choix de réponses uniques. Nous avons opté pour ce type de questionnaire pour sa simplicité et sa brièveté et pour faciliter l'analyse statistique.

Le questionnaire comporte plusieurs paramètres ci-joint en annexe

2.6 Analyse statistique

L'analyse des données a été effectuée grâce à logiciel JAMOVI pour Windows 2016. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme des fréquences et des pourcentages, les variables quantitatives ont été présentées en écart-type moyen (SD) ou en médiane (intervalle interquartile, IQR).

3) RESULTATS

Au total 46 patients répondant aux critères de l'étude ont été inclus.

3.1 Données sociodémographiques

a. Age

- L'âge est une variable quantitative à distribution non symétrique dans notre étude et pour cela on va utiliser la médiane pour l'interpréter
- La médian est de : 42.5[30.5, 56.8] ans

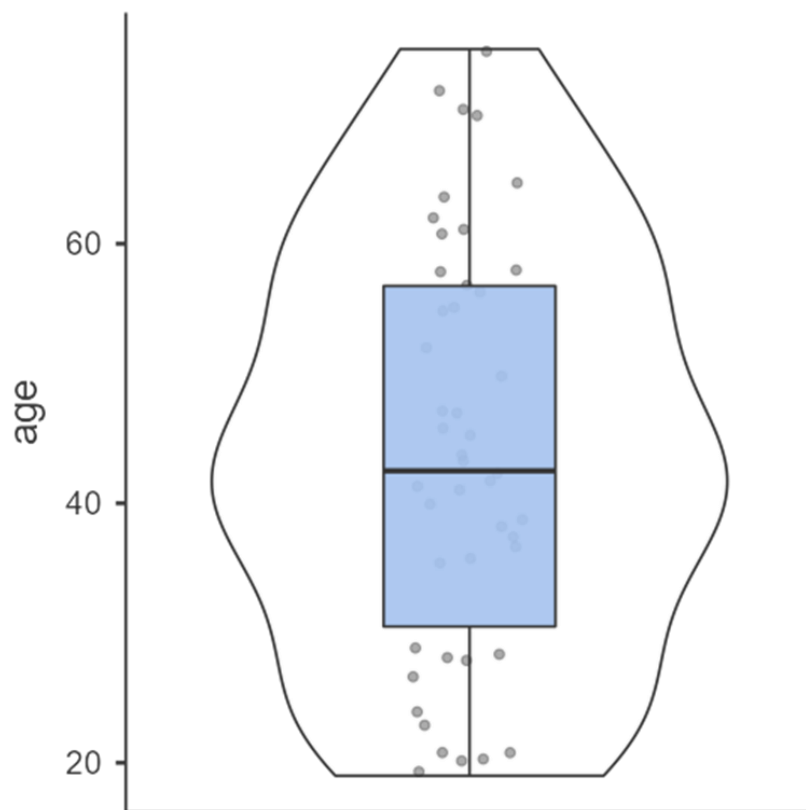


Figure 9: Répartition des malades selon l'âge

b. Sexe

Les femmes étaient majoritaires par rapport aux hommes avec un pourcentage de 69.6 %.

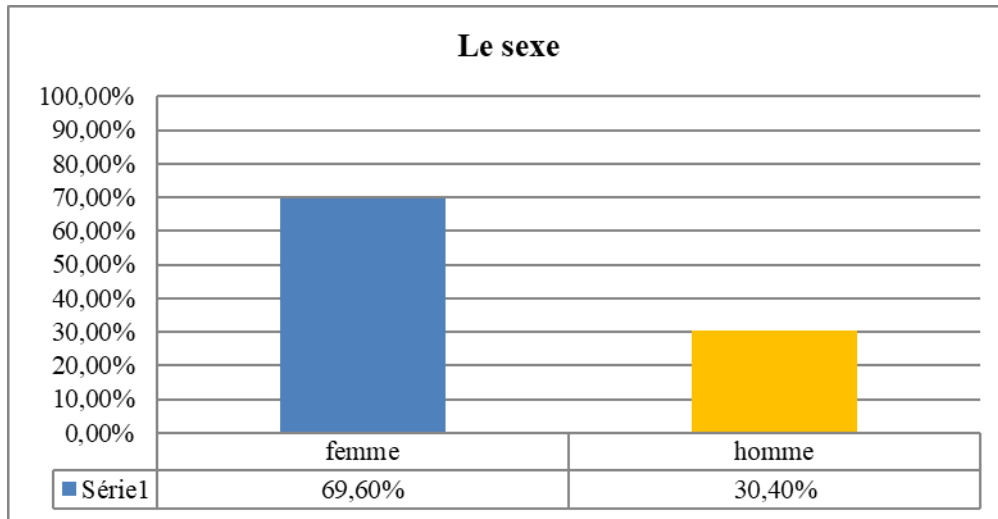


Figure 10: Répartition des malades selon le sexe

c. Statut marital

42% des patients de notre échantillon étaient célibataires, 41% étaient mariés alors que 17 % étaient divorcés.

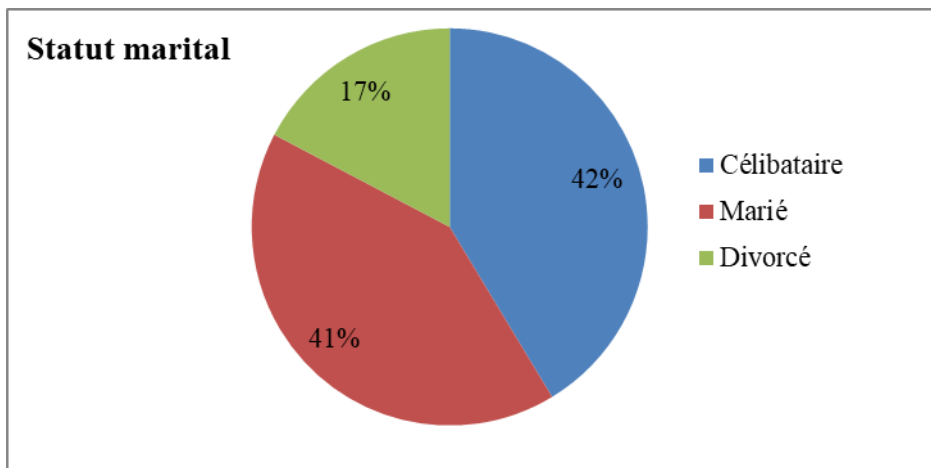


Figure 11: Répartition des malades selon le statut marital

d. Niveau d'instruction

63% de nos patients avaient un niveau d'étude Supérieure, 34.8% secondaire alors que 2.2% avaient un niveau primaire.

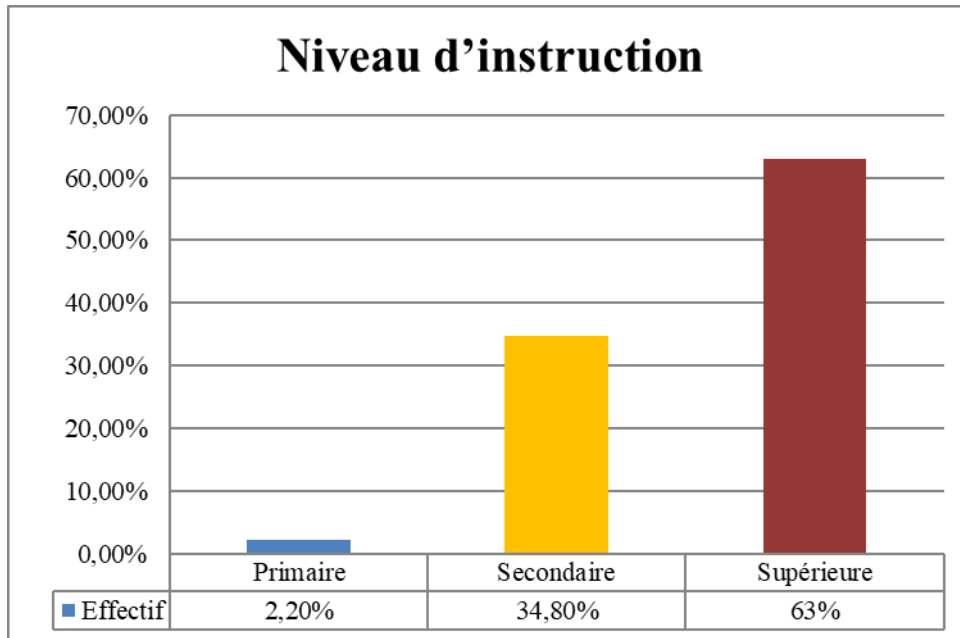


Figure 12: Répartition des malades selon le niveau scolaire

e. Activité professionnelle

34.8% de nos patients n'avaient pas d'activités professionnelles alors que 65.2% avaient une profession régulière.

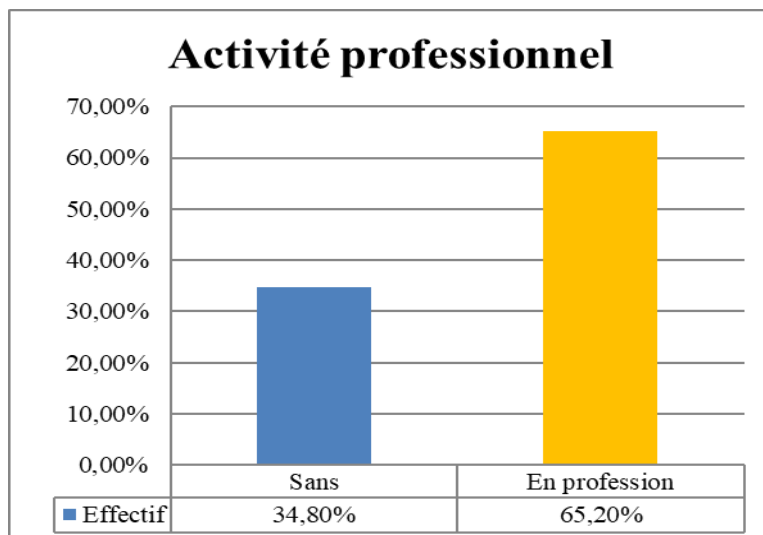


Figure 13: répartition des patients selon l'activité professionnelle

f. Milieu de vie

93.5 % de nos patients résidaient en famille, 4.3% seul, alors que 2.2% résidaient en centre social

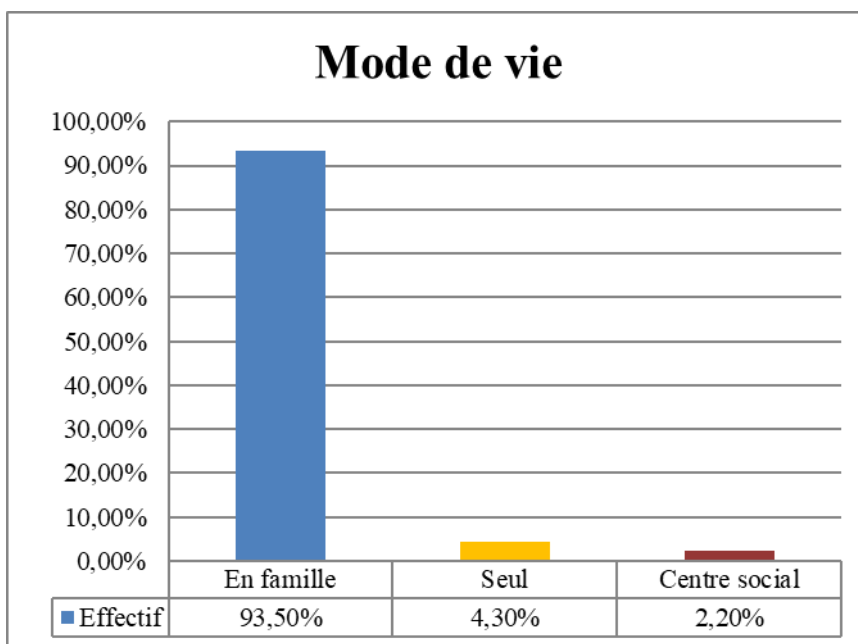


Figure 14: Répartition des malades selon le milieu de vie

g. Couverture médicale

Prsque 3/4 de nos patients sont des mutualistes 73.9%, alors que 15.2% sont des ramédistes, et 10.9% sont des payants.

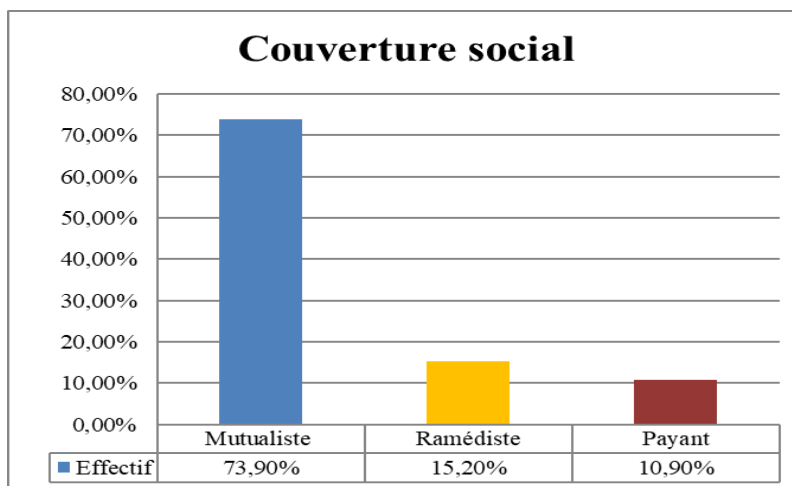


Figure 15: répartition des patients selon la couverture sociale

h. Niveau socio-économique

63% de notre échantillon étaient de niveau socio-économique moyen, 23.9% bas et 13% de niveau aisé.

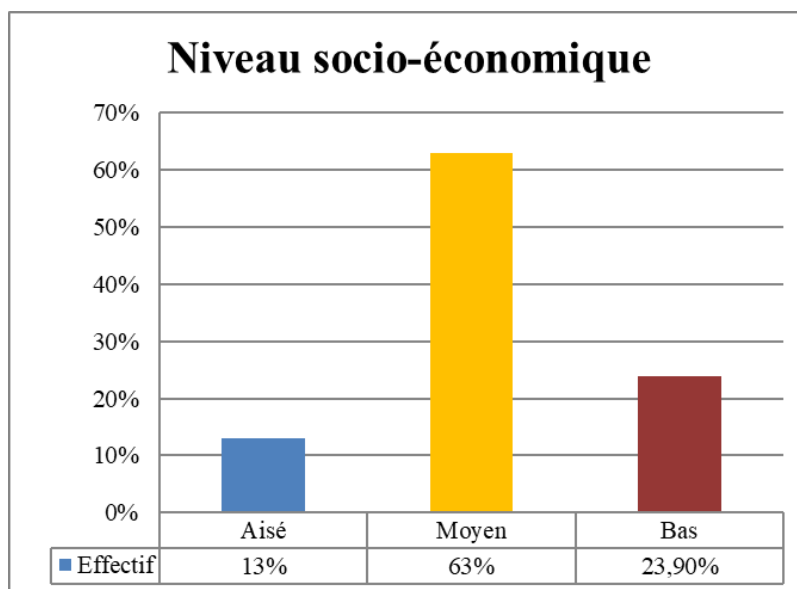


Figure 16: répartition des patients selon le niveau socio-économique

Tableau 3: Les caractéristiques sociodémographiques des participants

Caractéristiques sociodémographiques	Effectif (N=46)
Âge	42.5[30.5, 56.8]
Sexe	
Femme	32(69.6%)
Homme	14(30.4%)
Statut marital	
Célibataire	19(41.3%)
Marié	19(41.3%)
Divorcé	8(17.3%)
Niveau d'instruction	
Primaire	1(2.2%)
Secondaire	16(34.8%)
Supérieure	29(63%)
Activité professionnel	
Sans	16(34.8%)
En profession	30(65.2%)
Mode de vie	
En famille	43(93.5%)
Seul	2(4.3%)
Centre social	1(2.2%)
Couverture social	
Mutualiste	34(73.9%)
Ramédiste	7(15.2%)
Payant	5(10.9%)
Niveau socio-économique	
Aisé	6(13%)
Moyen	29(63%)
Bas	11(23.9%)

3.2 Antécédents personnels et familiaux

- 43.5% avaient des antécédents médicaux
- 23.1% avaient des antécédents chirurgicaux
- 43.5% avaient des antécédents d'usage problématique de substance
- 37% avaient des antécédents familiaux des troubles psychiatriques
- 97.8% n'avaient pas un antécédent judiciaire

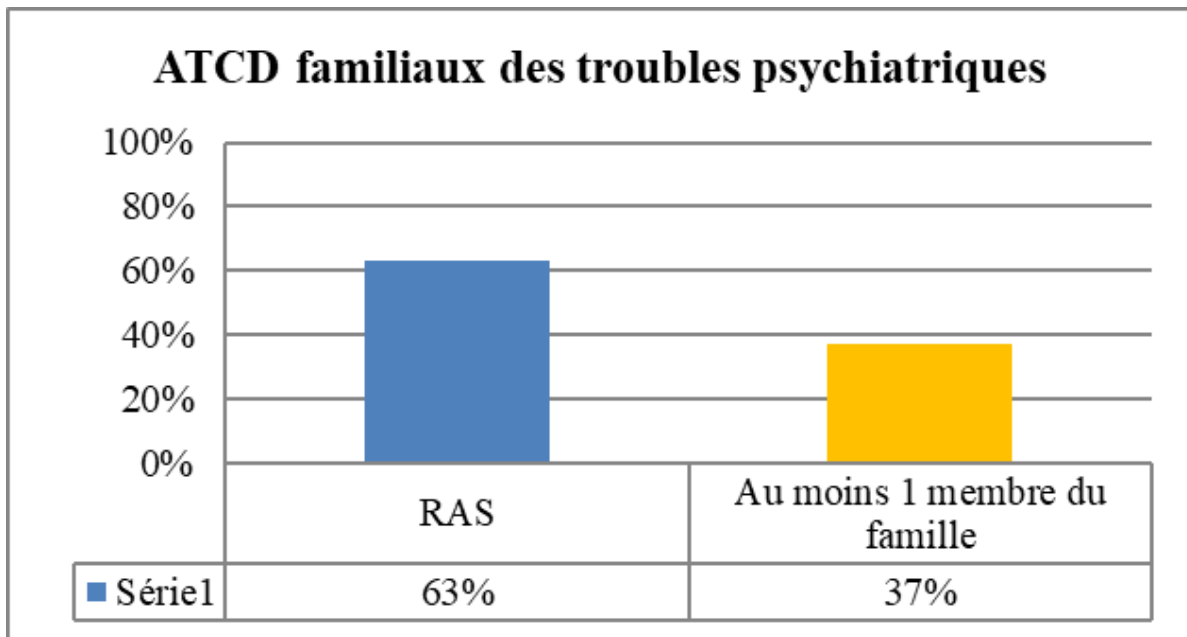


Figure 17: repartition des patients selon les ATCD familiaux des troubles psychiatriques

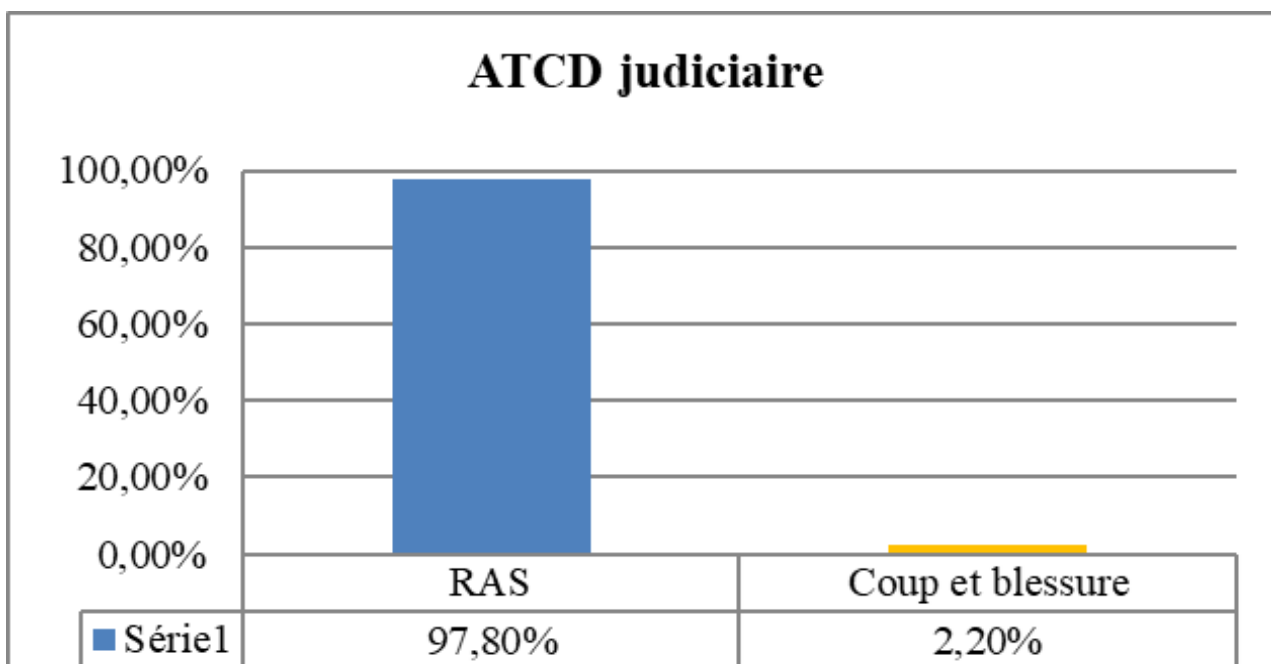


Figure 18: repartition des patients selon les ATCD judiciaires

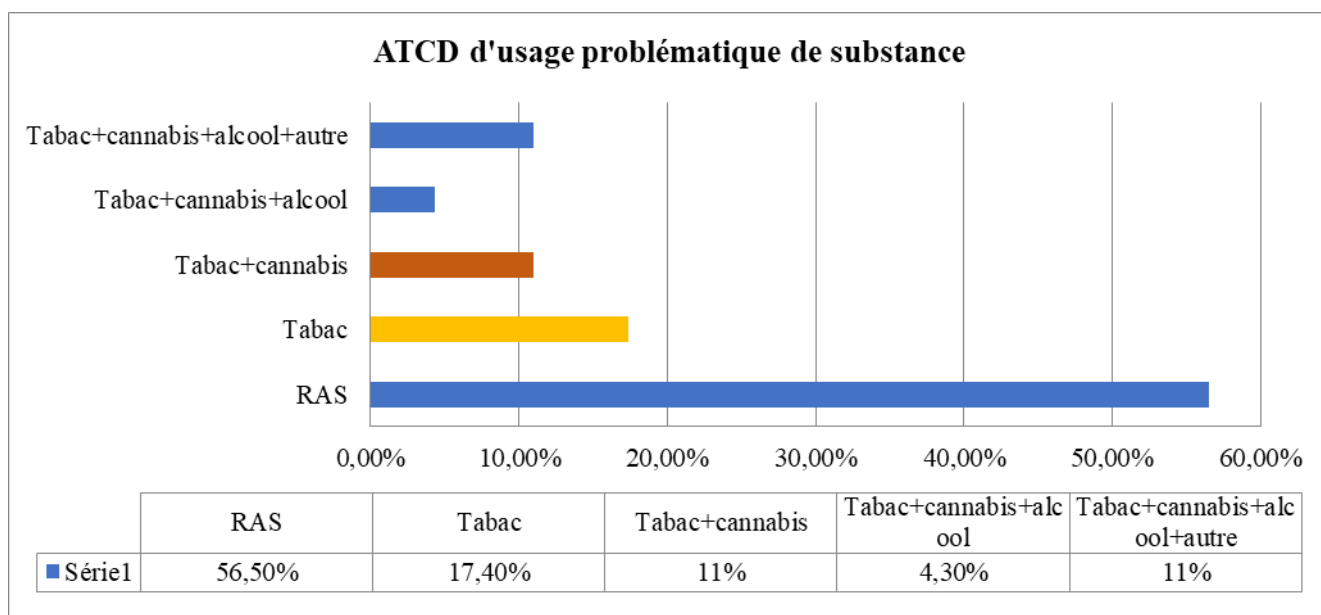


Figure 19: repartition des patients selon les ATCD d'usage problématique de substance

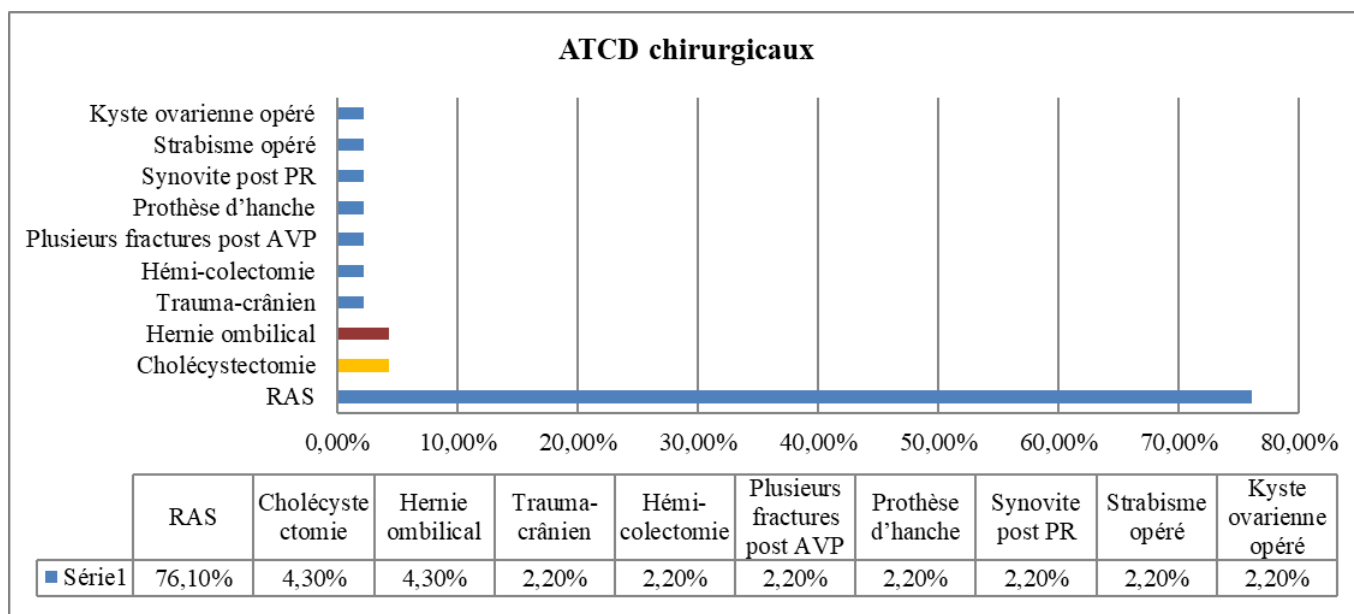


Figure 20: repartition des patients selon les ATCD chirurgicaux

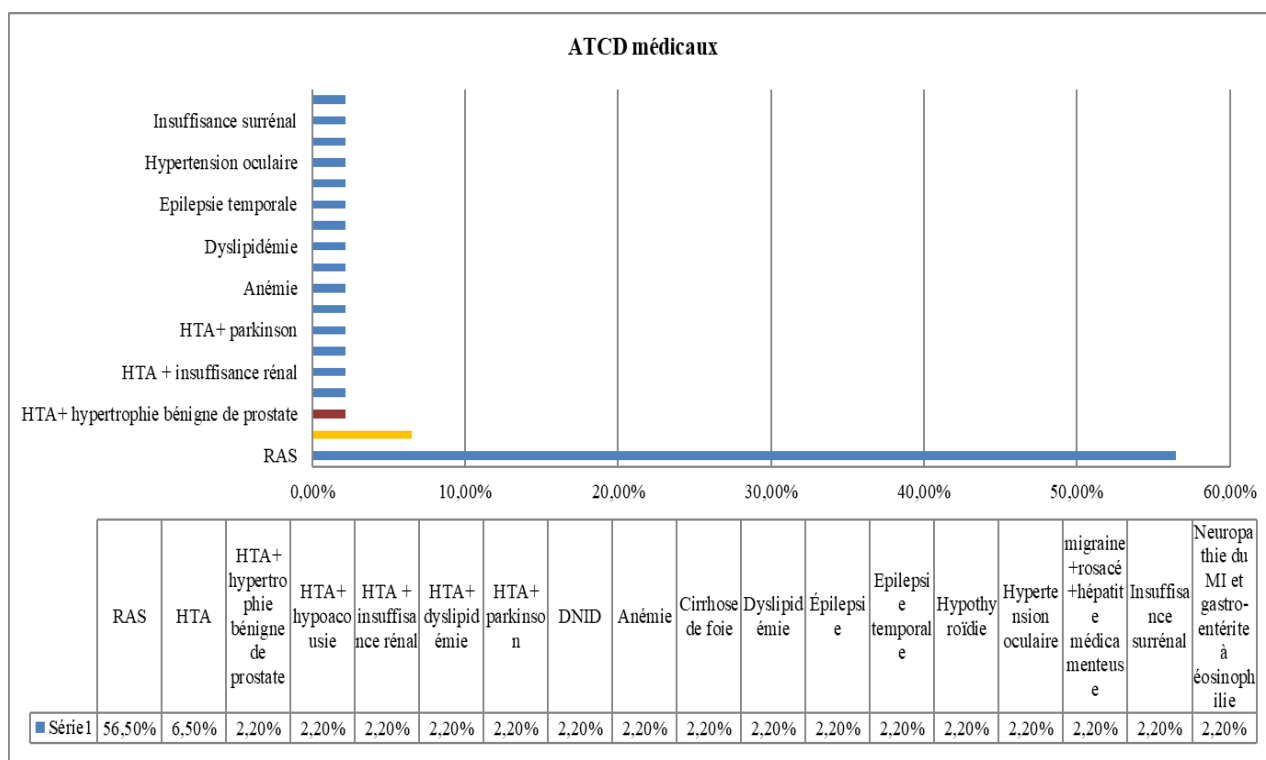


Figure 21: repartition des patients selon les ATCD médicaux

Tableau 4: les antécédant personnel et familiaux des participants

Antécédents des participants	Effectifs= 46
ATCD médicaux	
RAS	26(56.5%)
HTA	3(6.5%)
HTA+ hypertrophie bénigne de prostate	1(2.2%)
HTA+ hypoacousie	1(2.2%)
HTA + insuffisance rénal	1(2.2%)
HTA+ dyslipidémie	1(2.2%)
HTA+ parkinson	1(2.2%)
DNID	1(2.2%)
Anémie	1(2.2%)
Cirrhose de foie	1(2.2%)
Dyslipidémie	2(4.3%)
Épilepsie	1(2.2%)
Epilepsie temporale	1(2.2%)
Hypothyroïdie	1(2.2%)
Hypertension oculaire	1(2.2%)
migraine+rosacé+hépatite médicamenteuse	1(2.2%)
Insuffisance surrénal	1(2.2%)
Neuropathie du MI et gastro-entérite à éosinophilie	1(2.2%)
ATCD chirurgicaux	
RAS	35(76.1%)
Cholécystectomie	2(4.3%)
Hernie ombilical	2(4.3%)
Trauma-crânien	1(2.2%)
Hémi-colectomie	1(2.2%)
Plusieurs fractures post AVP	1(2.2%)
Prothèse d'hanche	1(2.2%)
Synovite post PR	1(2.2%)
Strabisme opéré	1(2.2%)
Kyste ovarienne opéré	1(2.2%)
ATCD addictif	
RAS	26(56.5%)
Tabac	8(17.4%)
Tabac+ cannabis	5(11%)
Tabac+ cannabis+ alcool	2(4.3%)
Tabac+ cannabis+ alcool+ autre	5(11%)
ATCD judiciaire	
RAS	45(97.8%)
Coup et blessure	1(2.2%)
ATCD familiaux des trouble psychiatrique	
RAS	29(63%)
Au moins 1 membre du famille	17(37%)

3.3 Les caractéristiques cliniques de la maladie psychiatrique

a. Le type d'hospitalisation :

93.5% avaient une hospitalisation à la demande d'un tiers, alors que 6.5 % une hospitalisation libre

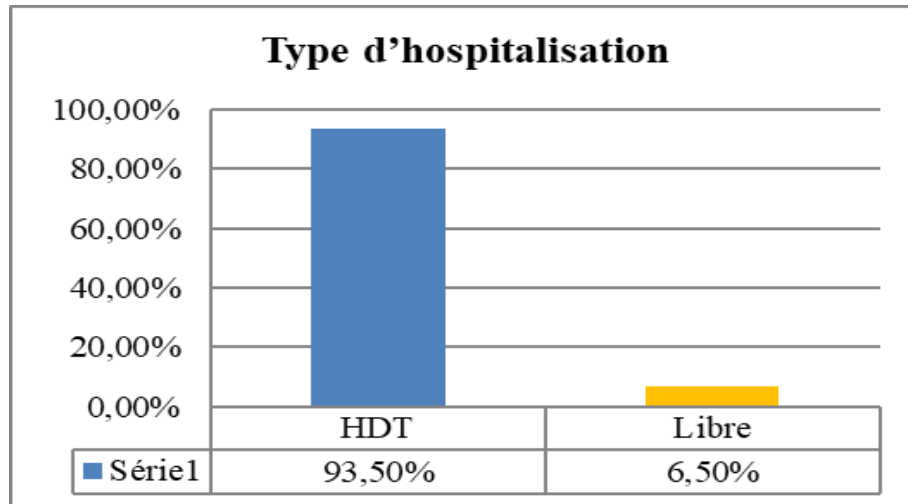


Figure 22: repartition des patients selon le type d'hospitalisation

b. Nombre d'hospitalisation

43.5 % avaient au moins 2 hospitalisations à l'hôpital Ar-razi, versus 56.5% qui n'en avaient qu'une seule

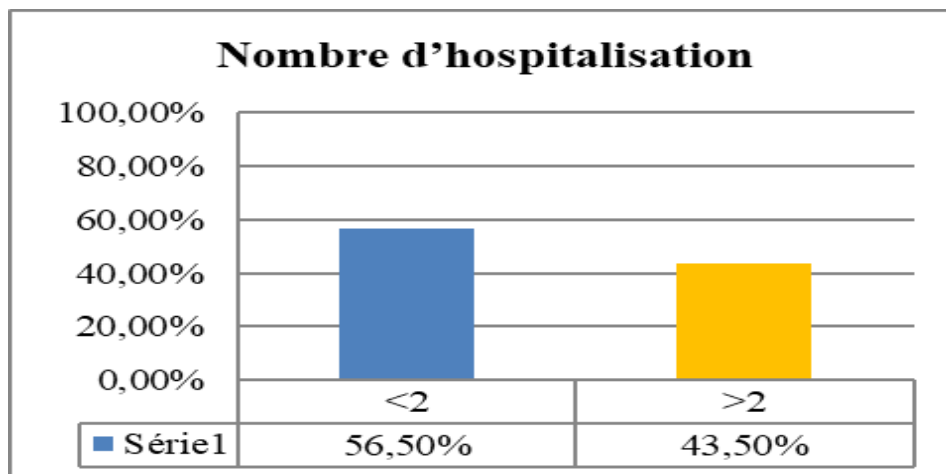


Figure 23: repartition des patients selon le nombre d'hospitalisation

c. Tableau clinique à l'admission

50% présentaient un syndrome dépressif, 41.2% présentaient un syndrome délirant et 8.8% présentaient un syndrome manique

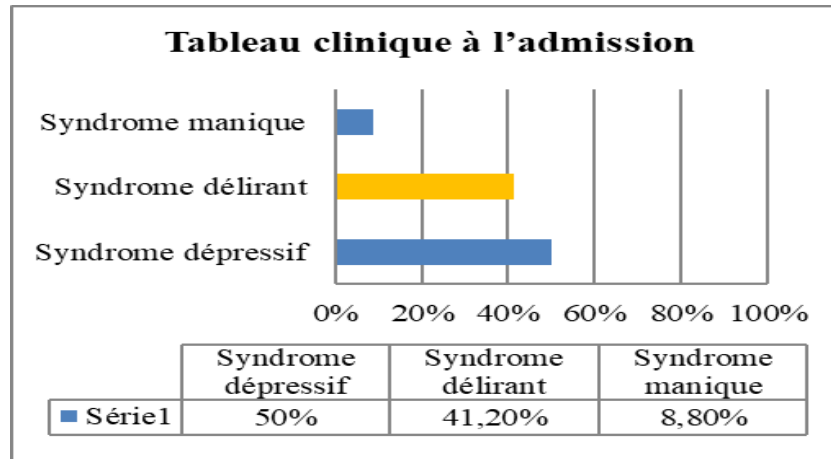


Figure 24: repartition des patients selon le tableau clinique à l'admission

d. Les principaux diagnostics psychiatriques

En se basant sur les critères diagnostiques DSM 5 ; on a conclu que 41.4% avaient une dépression unipolaire, 32.7% avaient une schizophrénie 12.9% avaient un trouble schizo-affectif, 8.6% avaient un trouble bipolaire type 1, 2.2 % avaient un trouble bipolaire type 2 et 2.2% avaient un trouble anxieux généralisé

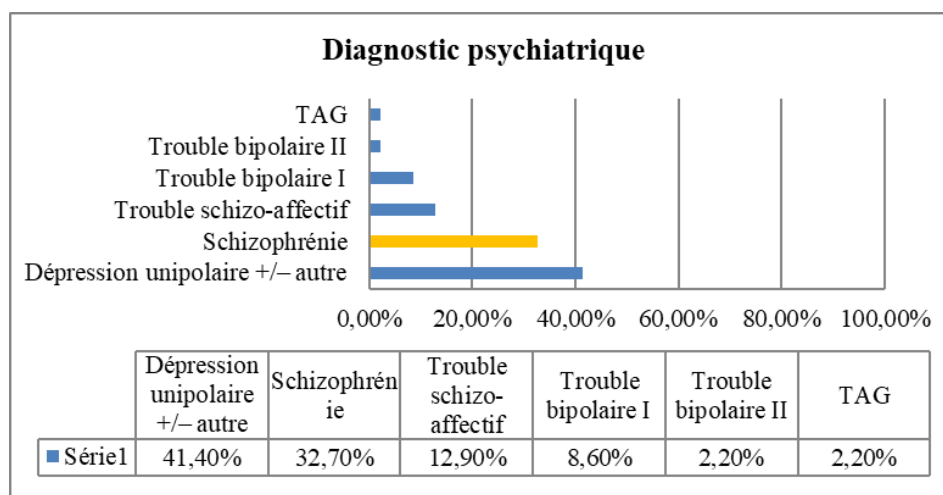


Figure 25: repartition des patients selon le diagnostic psychiatrique

e. La durée d'évolution de la maladie psychiatrique

Vue que la durée d'évolution de la maladie psychiatrique est une variable quantitative à distribution non symétrique, la médiane était de 10 ans avec un minimum de 3 ans et un maximum de 20 ans.

f. L'observance thérapeutique

73.9% présentaient une mauvaise observance thérapeutique, versus 26.1 %

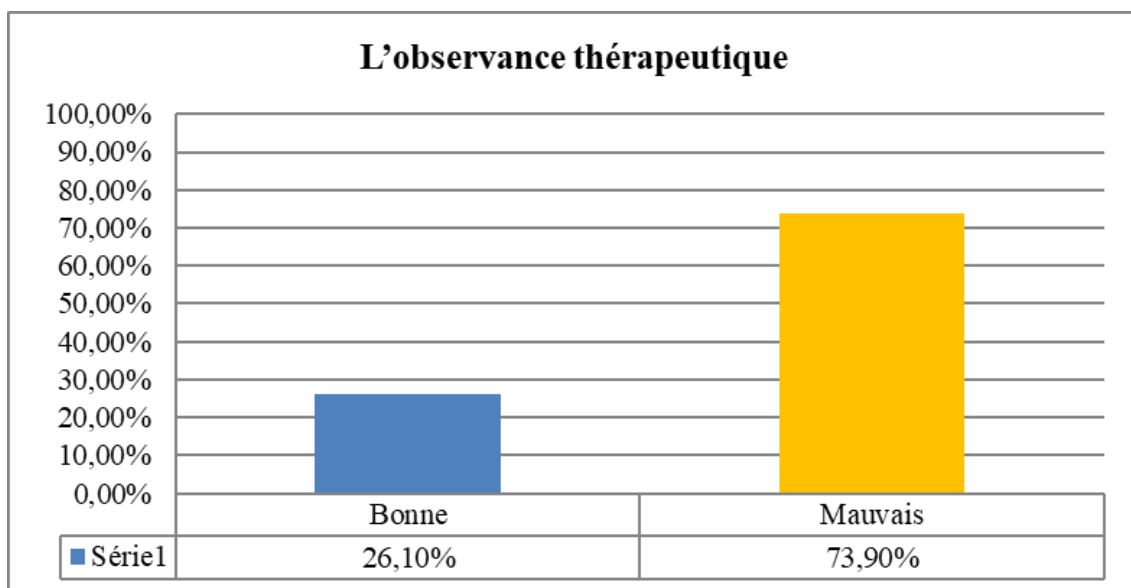


Figure 26: répartition des patients selon l'observance thérapeutique dans la maladie psychiatrique

Tableau 5: les caractéristiques cliniques de la maladie psychiatrique

Les caractéristiques cliniques	L'effectif =46
Type d'hospitalisation	
HDT	43(93.5%)
Libre	3(6.5%)
Nombre d'hospitalisation	
<2	26(56.5%)
>2	20(43.5%)
Tableau clinique à l'admission	
Syndrome dépressif	23(50%)
Syndrome délirant	19(41.2%)
Syndrome manique	4(8.8%)
Diagnostic psychiatrique	
Dépression unipolaire +/- autre	19(41.4%)
Schizophrénie	15(32.7%)
Trouble schizo-affectif	6(12.9%)
Trouble bipolaire I	4(8.6%)
Trouble bipolaire II	1(2.2%)
TAG	1(2.2%)
Duré d'évolution de la maladie psychiatrique	10[3 ;20]
L'observance thérapeutique	
Bonne	12(26.1%)
Mauvais	34(73.9%)

3.4 Les caractéristiques cliniques de la maladie auto-immunes

a. Les principales maladies auto-immunes

Le diabète insulino-dépendant présentait la principale comorbidité avec une fréquence de 45.7%, suivie par la maladie de Behçet 10.9 %, la polyarthrite rhumatoïde 8.7% et les MICI 13%

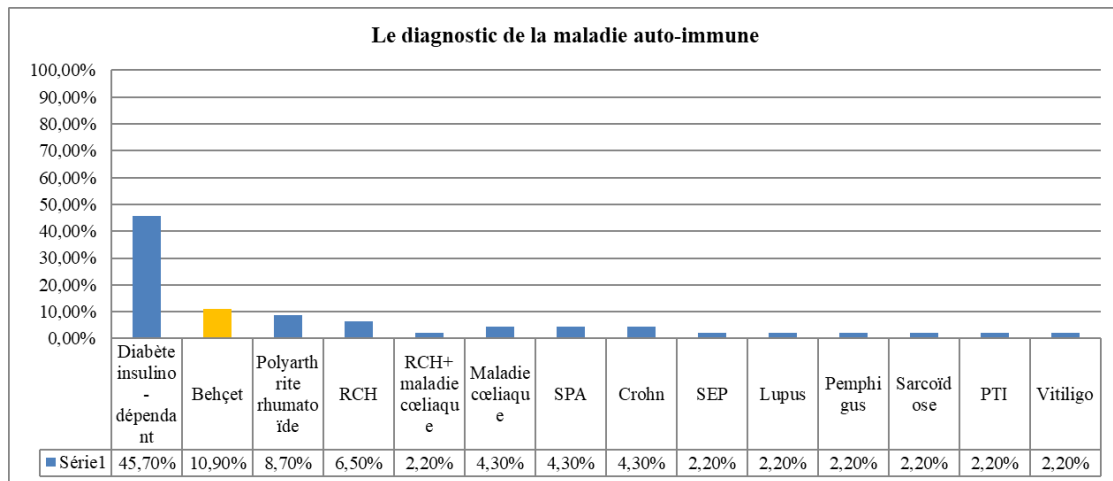


Figure 27:repartition des patients selon les diagnostic des maladies auto-immunes

b. La durée d'évolution de la maladie auto-immune

Vue que la durée d'évolution de la maladie auto-immune est un variable quantitatif a distribution non symétrique, la médian était de 10 ans avec un minimum de 3 ans (sortie contre avis médical) et un maximum de 20 ans.

c. L'observance thérapeutique

73.9% présentaient une mauvaise observance thérapeutique, versus 26.1 %

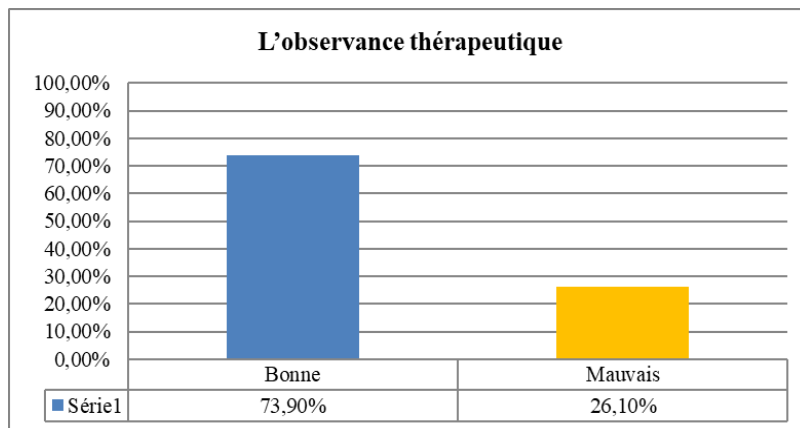


Figure 28:repartition des patients selon l'obsevanca thérapeutique

Tableau 6: les caractéristiques cliniques de la maladie-autoimmune

Caractéristiques cliniques	Effectif=46
Le diagnostic de la maladie auto-immune	
Diabète insulino-dépendant	21(45.7%)
Behçet	5(10.9%)
Polyarthrite rhumatoïde	4(8.7%)
RCH	3(6.5%)
RCH+ maladie cœliaque	1(2.2%)
Maladie cœliaque	2(4.3%)
SPA	2(4.3%)
Crohn	2(4.3%)
SEP	1(2.2%)
Lupus	1(2.2%)
Pemphigus	1(2.2%)
Sarcoïdose	1(2.2%)
PTI	1(2.2%)
Vitiligo	1(2.2%)
Duré d'évolution	10[3 ;20]
Observance thérapeutique	
Bonne	34(73.9%)
Mauvais	12(26.1%)



Discussion

1) DIABETE INSULINO-DEPENDANT

Le diabète type 1 est une maladie auto-immune chronique causée par la destruction auto-immune des cellules β productrices d'insuline par les cellules T $CD4^+$ et $CD8^+$ et se caractérise par une carence en insuline et l'hyperglycémie qui en résulte[182],[183]. À l'échelle mondiale, l'incidence et la prévalence du DT1 ont augmenté, avec une augmentation annuelle globale d'environ 2 % à 3 % de l'incidence [182]. La plus forte augmentation de l'incidence du DT1 est particulièrement observée chez les enfants de moins de 5 ans ; cependant, le pic d'incidence du DT1 est toujours observé chez les enfants âgés de 10 à 14 ans[182],[183]. De plus, certaines personnes présentent un DT1 à l'âge adulte[182],[183].

Selon nos résultats 21 patients présentent un diabète type 1, 10 personnes atteints d'une psychose (6 schizophrénies, 2 troubles schizo-affectif), 9 personnes atteints d'une dépression, 2 personnes atteints d'un trouble bipolaire (1 TBI et 1 TBII).

Bien qu'un nombre croissant d'études épidémiologiques ont examiné la relation entre le DT1 et les troubles psychiatriques majeurs, elles ont rapporté des résultats incohérents, indiquant le rôle complexe de l'auto-immunité dans la physiopathologie des troubles mentaux[184],[185],[186],[187],[188],[189],[190],[191],[192],[193].

Des études antérieures ont rapporté des résultats contradictoires concernant l'association entre le DT1 et la schizophrénie[188],[189]. Dans les années 2010, Benros et al, et Chen et al, ont rapporté une augmentation de la prévalence du DT1 chez les patients atteints de schizophrénie, avec un taux d'incidence de 1,27 et un rapport de cotes de 1,54 [188],[189]. De plus, une récente étude de cohorte suédoise basée sur un registre a trouvé une association inverse entre le DT1 et la schizophrénie [190].

Deux grandes études de cohorte basées sur la population ont rapporté une association positive entre le DT1 et la schizophrénie ; ils ont révélé qu'une maladie auto-immune antérieure, y compris le DT1, augmente le risque de schizophrénie de 29 % [188],[189].

Plus tard, Melkersson et al ont utilisé une base de données de registre suédoise et ont de nouveau révélé une association positive entre le DT1 et la schizophrénie[194].

Ross et al. Ont analysé les données de micro-réseaux de polymorphisme mono-nucléotidique et ils ont révélé que le DT1 et le trouble bipolaire partageaient plusieurs bases génétiques[191]. Cependant, malgré la disponibilité d'études d'association à l'échelle du génome (GWAS) qui indiquent un chevauchement génétique entre le DT1 et le trouble bipolaire, peu d'études épidémiologiques ont examiné l'association du DT1 avec le trouble bipolaire[191],[195].

Une étude de suivi longitudinale de 5 ans a fourni des preuves d'une relation au fil du temps entre les symptômes de dépression persistants et nouveaux et l'aggravation du contrôle glycémique chez les patients atteints de DT1[196].

De plus, Korczak et al. ont démontré que le trouble dépressif majeur est très répandu chez les enfants atteints de DT1 (20 % à 27 %), ce qui était au moins deux fois plus élevé que la prévalence de 5 % à 8 % rapportée chez les enfants non diabétiques [197].

Une étude[198] a utilisé la base de données de recherche sur l'assurance maladie nationale de Taiwan (NHIRD) avec une grande taille d'échantillon et une conception d'étude de suivi longitudinale pour examiner l'association temporelle entre le DT1 et les troubles psychiatriques majeurs, y compris la schizophrénie, le trouble bipolaire, le trouble dépressif majeur, le TSA et TDAH.

Les résultats de cette étude [198] ont confirmé les relations entre le DT1 et divers troubles psychiatriques majeurs, notamment les TSA, le TDAH, la schizophrénie, le trouble bipolaire et le trouble dépressif majeur, et ont en outre montré des risques similaires de TDAH, de schizophrénie, de trouble bipolaire et de trouble dépressif majeur entre les sexes.

Pour mieux comprendre la physiopathologie de cette comorbidité plusieurs études ont exploré les mécanismes pathologiques de base du DT1, y compris les mutations spécifiques du SNP (polymorphisme mono-nucléotidique), les auto-anticorps circulants dérégulés (c'est-à-dire les anticorps anti-glutamine décarboxylase [GAD-Abs]) et les anomalies des concentrations d'insuline et de glucose, et ils ont pu expliquer l'association temporelle entre le DT1 et les troubles psychiatriques majeurs [197],[199],[200],[201],[202],[203],[204].

Hallford et al. ont révélé un taux plasmatique d'immunoglobuline-G significativement plus faible contre l'antigène associé à l'insulinome chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux témoins [201]. Baglietto et al. ont rapporté le cas d'un garçon de 3 ans atteint de DT1, de TDAH et d'épilepsie partielle continue avec GAD-Ac positifs, un mauvais contrôle glycémique (moyenne HbA1c : 8,6 %) et des symptômes sévères de TDAH [199]. Une étude immunologique récente portant sur 20 enfants atteints de TSA et 15 enfants atteints de TDAH a révélé que 15 % de ceux atteints de TSA et 27 % de ceux atteints de TDAH avaient des taux sériques d'anticorps anti-GAD65 plus élevés que les témoins [203]. De plus, plusieurs études ont suggéré le rôle crucial des GAD-Abs dans la physiopathologie du trouble bipolaire et du trouble dépressif majeur [200], [202]. De plus, Ferensztajn-Rochowiak et al. ont constaté que le taux sérique d'anticorps anti-GAD 450/620 était plus élevé lors des épisodes maniaques et dépressifs aigus que lors de la rémission chez les patients atteints de trouble bipolaire [202]. Ching et al. ont révélé que le taux d'auto-anticorps anti-GAD65 était lié au ralentissement psychomoteur et à la dépression [200].

Une étude GWAS utilisant la régression du score de déséquilibre de liaison pour évaluer les corrélations génétiques entre 13 troubles psychiatriques, y compris la schizophrénie, les troubles affectifs majeurs, les TSA et le TDAH, et 15 maladies physiques liées au système immunitaire, y compris le DT1 et d'autres maladies auto-immunes, a suggéré des phénotypes liés au système immunitaire et chevauchement génétique entre troubles psychiatriques et maladies auto-immunes [204]. Cependant, le rôle des SNP nouvellement identifiés, tels que 2:69139564-70755198 et 22:19912358-22357325 dans les locus chromosomiques, dans les mécanismes pathogéniques du DT1 et des troubles psychiatriques majeurs devrait être étudié dans de futures études[204]. Enfin, la dérégulation bioénergétique et l'utilisation altérée du glucose dans le cerveau peut également contribuer aux comorbidités du DT1 et des troubles psychiatriques majeurs [205]. Le métabolisme du glucose s'est avéré dérégulé dans le cerveau des patients atteints de DT1 et de troubles psychiatriques majeurs, tels que les TSA, le TDAH, la schizophrénie et les troubles affectifs majeurs [197], [206],[207].

De plus, l'adaptation psychologique à une maladie chronique difficile peut également jouer un rôle important dans la relation entre le DT1 et les troubles psychiatriques majeurs, en particulier les troubles d'humeurs [208],[209],[210]. Silveira et al ont évalué les conditions psychologiques et le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT1 et ont constaté que jusqu'à un tiers des patients signalaient des symptômes dépressifs élevés, avec une association significative entre une plus grande détresse liée au diabète, des niveaux d'autonomisation plus faibles et une HBA1c plus élevée[208].

Belvederi Murri et al ont suggéré un rôle médiateur de la détresse liée au diabète dans la relation entre les niveaux de HA1c et les symptômes dépressifs [209]. Sillanpää et al ont indiqué le mauvais ajustement social et le déclin fonctionnel chez les patients atteints de maladies chroniques (c'est-à-dire, T1DM) [210], ce qui peut encore augmenter les risques de troubles psychiatriques majeurs[211].

2) LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie articulaire inflammatoire chronique à médiation immunitaire causée par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. L'héritabilité globale de la PR est estimée à environ 50 %, et la région du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) est le locus de risque génétique le plus important[212].

Selon nos résultats 4 patients présentent une polyarthrite rhumatoïde, 3 personnes atteints d'une psychose (1 schizophrénie, 2 troubles schizo-affectif), 1 personne atteint d'une dépression.

Les études antérieures ont décrit la comorbidité entre les troubles psychiatriques et la polyarthrite rhumatoïde [213]. De nombreuses études épidémiologiques ont décrit une association inverse entre PR et schizophrénie[214]. L'association reste mal comprise, mais il a été suggéré qu'elle était due à une étiologie liée au système immunitaire partagée[215], éventuellement attribuée à des facteurs génétiques[216],[217]. La majorité de ces études ont évalué le risque de PR chez les patients atteints de schizophrénie. Étant donné que l'âge typique d'apparition est plus élevé dans la PR que dans la schizophrénie, de telles évaluations peuvent être biaisées par une sous-déclaration ou un sous-diagnostic de la PR chez les patients atteints de troubles mentaux graves[216]. Une approche alternative qui contournerait largement ce biais de classification erronée différentielle et révélerait également des déterminants génétiques communs potentiels consisterait à évaluer le risque de PR chez les parents du premier degré des patients atteints de schizophrénie, et vice versa. De plus, la «PR» est un diagnostic basé sur des critères qui contiennent des sous-types étiologiquement distincts, par exemple, tels que définis par la présence de marqueurs sérologiques. Des études récentes sur la PR suggèrent également 2 types de PR, la PR séronégative et séropositive, cette dernière définie par la présence de facteur rhumatoïde (FR) et/ou d'anticorps anti-peptide citrullinés (ACPA), elle présente des

étiologies et des architectures génétiques différentes[218]. La plupart des patients ACPA-positifs, mais pas tous, sont également RF-positifs, et on estime que 50 à 80 % de tous les individus atteints de PR ont un FR, un ACPA ou les deux[219]. Par conséquent, une évaluation complète de l'association entre la PR et la schizophrénie doit prendre en compte le sous-type de PR.

Des chercheurs et à travers une récente étude[213], ils ont cherché à évaluer le risque relatif de PR chez les patients atteints de schizophrénie, chez les patients atteints de trouble schizo-affectif et des troubles bipolaires et chez leurs parents du premier degré (enfants, frères et sœurs et parents), ils ont utilisé une population d'étude suffisamment importante et ils ont évalué les risques par rapport à la PR séropositive et séronégative, conformément aux rapports précédents, ils ont constaté une diminution significative du risque de PR chez les sujets ayant des antécédents de schizophrénie, ce qui suggère qu'une partie substantielle de l'association inverse observée entre la polyarthrite rhumatoïde et la schizophrénie pourrait être due à d'autres facteurs que spécifiques à la maladie.

Cette découverte est cohérente avec les résultats d'une étude antérieure faisant état d'une diminution comparable de l'incidence des troubles musculo-squelettiques dégénératifs et de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients schizophrènes[216]. Dans les analyses des parents au premier degré des proposants de la schizophrénie, ils n'ont observé aucune association significative avec la PR dans l'ensemble.

Des études de génétique moléculaire suggèrent[220], une plus forte association de polymorphisme mononucléotidique avec la schizophrénie se situe également dans le CMH impliqué dans la PR[221], l'haplotype *HLA-B*08* du CMH I classique a été associé à une diminution du risque de schizophrénie[220]. Les classes II et I du CMH sont également impliquées dans la plasticité synaptique, et un rôle direct de ces molécules dans la physiopathologie de la schizophrénie est donc une relation génétique entre ces 2 maladies est possible [222],[223],[224], une étude récente a

confirmé cette association génétique [225] et elle a montré un pic significatif au niveau du locus du complexe majeur d'histocompatibilité sur le chromosome 6 dans les ensembles de données de l'étude d'association pangénomique de la polyarthrite rhumatoïde et la schizophrénie et de l'étude d'association pangénomique inversée [225] et elle a suggéré que soit la schizophrénie a une base auto-immune et/ou la polyarthrite rhumatoïde a une composante neurologique active.

Pour la comorbidité entre dépression et la PR, plusieurs études ont montré que la dépression est le trouble psychiatrique le plus associé à la PR, bien que les taux de prévalence exacts de la dépression dans la PR restent incertains. Chez 3920 patients européens atteints de PR, la dépression est la comorbidité la plus fréquente, représentant environ 15 % [226]. Matcham et ses collègues [227] proposent déjà une revue systématique et une méta-analyse de cette prévalence, montrent que 16,8 % des patients atteints de PR souffraient de dépression majeure. Une revue systématique récente en Chine [228], rapporte des taux de 48 % de dépression dans la PR. Cependant, en examinant les différents types de dépression, les auteurs trouvent des taux de 30 % pour la dépression mineure et le trouble dysthymique, et de 18 % pour la dépression modérée ou majeure. Cette prévalence élevée par rapport à la population générale est similaire à celle d'autres maladies chroniques.

Des facteurs socio-économiques faibles, le sexe, l'âge (plus jeune), la race/l'origine ethnique, la limitation fonctionnelle, la douleur, l'état clinique défavorable et l'inflammation systémique ont tous été associés à la dépression chez les patients atteints de PR [229]. Une faible estime de soi est l'un des principaux facteurs prédictifs de dépression chez les patients atteints de PR [229]. De plus, il semble que la dépression comorbide soit très probablement liée aux formes sévères de PR [230].

Il existe des preuves indiscutables que la dépression a un impact négatif sur l'évolution de la PR. La dépression augmente l'activité de la maladie, aggrave les complications liées à l'arthrite, intensifie les niveaux de douleur et elle est associée à

une diminution des chances de rémission ainsi qu'une mauvaise qualité de vie [231]. La dépression est également liée à une mortalité accrue dans la PR, avec une proportion de mortalité attribuable à la dépression de 6,9 % [232]. Ces effets négatifs de la dépression peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs. Premièrement, la dépression peut nuire à l'observance du traitement. Il peut également réduire la tolérance à la douleur et l'activité physique. De plus les perceptions cognitives négatives rencontrées dans la dépression peuvent avoir un impact sur les résultats rapportés par les patients. Enfin, conformément à l'hypothèse inflammatoire, la dépression peut également augmenter l'inflammation, aggravant ainsi l'activité de la PR[233].

Conformément à cette dernière hypothèse, il convient de noter que le lien entre la dépression et la PR semble être bidirectionnel. Alors qu'environ 30 % des patients atteints de PR développent une dépression dans les 5 ans suivant le diagnostic[229], à l'inverse, les patients déprimés, par rapport à la population générale, ont un risque accru de développer une PR[234],[235],[236].

Ainsi plusieurs études [236]montre que l'utilisation d'antidépresseurs chez les patients souffrant de dépression peut avoir un effet protecteur sur le risque de développer une PR. Ce dernier résultat semble être en accord avec le possible effet anti-inflammatoire direct des médicaments antidépresseurs [237],[238].

En général, les comorbidités médicales partagent certains facteurs de risque. Parmi les facteurs de risque de ces deux maladies, on trouve le trouble de stress post-traumatique [239],[240],et la période post-partum, qu'elle est une période de risque accru de dépression et de PR[241]. Récemment, il a été rapporté que des troubles mentaux tels que la dépression augmentent le risque de maladies inflammatoires telles qu'une autre arthropathie inflammatoire , le rhumatisme psoriasique[242], ainsi que d'autres maladies auto-immunes, notamment les maladies inflammatoires de l'intestin[243], et d'autres[244]. Celles-ci renforcent la nature temporelle de ces relations inflammatoires.

L'augmentation de la fréquence de la dépression dans la PR peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Premièrement, l'effet écrasant d'une maladie chronique qui induit un handicap et entraîne des conséquences fonctionnelles négatives.

De plus, la douleur persistante, la fatigue et le manque d'énergie peuvent également avoir un impact sur l'humeur des patients. Outre en plus de ces causes psychologiques, des avancées récentes ont mis en évidence des explications biologiques possibles grâce à des modèles basés sur l'hypothèse inflammatoire [245].

Pour ce que concerne la comorbidité du PR et les troubles bipolaires une récente étude a exploré cette comorbidité [246] c'est la première revue systématique et méta-analyse qui résume les résultats de toutes les études de cohorte et cas-témoins disponibles qui rapportent l'association entre la PR et le risque des troubles bipolaires[247],[248],[249],[250],[251],[252].

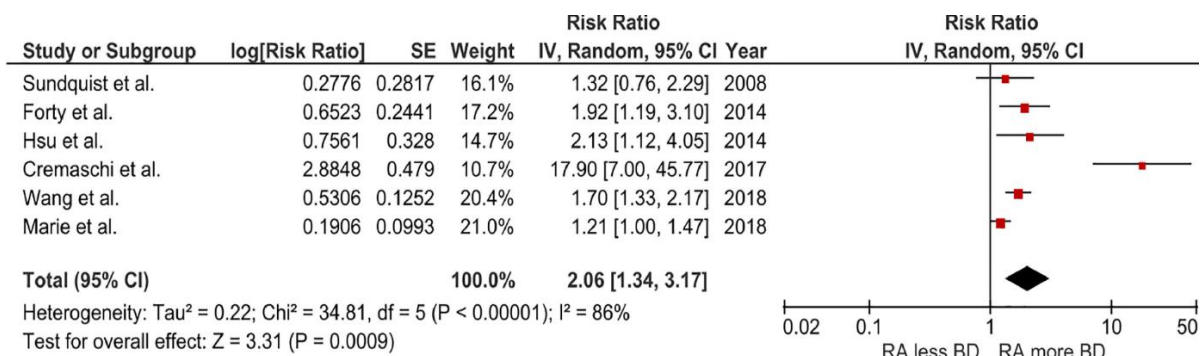


Figure 29: Graphique en forêt de la méta-analyse du risque de trouble bipolaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde .

L'analyse groupée a révélé un risque environ deux fois plus élevé de développer un TB chez les patients atteints de PR.

Les mécanismes exacts qui conduisent à un risque plus élevé ne sont pas connus, mais il existe des explications possibles. Premièrement, il a été suggéré que la neuro-inflammation chronique est impliquée dans la pathogenèse des troubles bipolaires ,

Cette observation peut suggérer que l'inflammation chronique pourrait être un facteur de risque modifiable des troubles bipolaires. Deuxièmement, le corticostéroïde, l'un des agents anti-inflammatoires les plus fréquemment utilisés chez les patients atteints de PR [253], est connu pour provoquer des effets indésirables psychiatriques et cognitifs. Des symptômes d'hypomanie, de manie et de dépression, qui sont les principales caractéristiques du TB, ont également été signalés avec l'utilisation de corticostéroïdes[254]. Bien que les données sur la fréquence de survenue de ces effets indésirables psychiatriques soient limitées, une étude prospective a révélé que 10 % et 26 % des patients ayant reçu une corticothérapie de 8 jours ont développé des symptômes de dépression et d'hypomanie, respectivement [255]. La pathogenèse des troubles psychiatriques associés à la corticothérapie n'est pas connue avec certitude. Les mécanismes possibles comprennent les effets toxiques des corticostéroïdes sur les neurones de l'hippocampe et d'autres régions du cerveau [256], les effets sur les neurones cholinergiques et dopaminergiques[257] et l'inhibition de la libération de sérotonine[258].

Troisièmement, il a été suggéré que l'incapacité fonctionnelle et la faible qualité de vie sont responsables du risque accru de trouble dépressif majeur et de trouble anxieux chez les patients atteints de PR[259],[260].

De la même manière, ils pourraient également prédisposer les patients au TB, en particulier parmi ceux qui présentent des vulnérabilités existantes.

Il est également possible que les TB et la PR partagent une prédisposition génétique commune car les deux maladies sont connues pour avoir une forte composante héréditaire[261],[262]. Cependant, aucun locus de susceptibilité commun aux deux maladies n'a encore été identifié. D'autres études sont encore nécessaires pour explorer ce mécanisme potentiel.

3) LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN(MICI)

La maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) est un trouble gastro-intestinal caractérisé par une inflammation intestinale chronique[263]. la rectocolite hémorragique (RCH) est une inflammation continue diffuse de la muqueuse colique s'étendant de manière proximale à partir du rectum, tandis que la maladie de Crohn (MC) se manifeste généralement par des ulcérations transmuraux inégaux le long de l'ensemble du tractus gastro-intestinal[264]. La prévalence des MICI a augmenté sur l'échelle mondiale, ce qui entraîne un impact socio-économique important. Les symptômes sont souvent débilitants et ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients, tandis que les thérapeutiques sont généralement prescrites de manière chronique pour améliorer la morbidité et prévenir la chirurgie[265], [266].

L'étiologie exacte des MICI reste inconnue. La recherche suggère un système immunitaire dérégulé et une réponse inflammatoire intestinale inappropriée aux perturbations du microbiome intestinal chez un individu génétiquement prédisposé[267]. Des découvertes antérieures ont élucidé un lien intime entre la santé de l'intestin et du cerveau, l'inflammation chronique de l'intestin peut provoquer une inflammation du système nerveux central chez les modèles de rongeurs [268], [269], et la dysbiose microbienne intestinale identifiée dans les troubles gastro-intestinaux est associée à des troubles neuropsychiatriques[270],[271]. Parmi les patients atteints de MICI, les risques de dépression, d'anxiété et de démence sont accrus[272],[273]. Ces observations et résultats expérimentaux reflètent probablement l'axe complexe intestin-microbiote-cerveau[274],[275],[276].

Selon nos résultats 5 patients présentent une MICI, 3 personnes atteints d'une RCH (1 schizophrénie, 1 troubles schizo-affectif, 1 dépression), 2 personnes atteints de la maladie de Crohn (1 dépression et 1 schizophrénie).

La schizophrénie est un trouble psychiatrique chronique et sévère des preuves suggèrent que les symptômes de La schizophrénie reflètent une neuro-inflammation sous-jacente et sont potentiellement corrélés à un stress systémique et à une dérégulation gastro-intestinale[277],[278], [279].

De plus, la perturbation de la barrière épithéliale intestinale se produit en même temps que la neuro-inflammation observée dans la schizophrénie[280]. Dans des études récentes, la dysbiose intestinale s'est avérée fortement corrélée avec les changements dans les métabolites cérébraux[281],[282], et les symptômes comportementaux typiques de la schizophrénie[283].

À ce jour, la recherche clinique évaluant la relation entre les MICI et la schizophrénie reste rare et peu concluante. Trois études ont rapporté des résultats incohérents pour l'incidence et la prévalence de la schizophrénie chez les patients atteints de MICI[284], [285], [286], tandis qu'un article plus récent a noté un fréquence plus élevée de diagnostic d'une schizophrénie chez les patients atteints de MC mais pas chez les patients atteints de RCH [287]. Jusqu'au ce jour, une seule étude [288]a évalué le risque ultérieur de MICI chez les patients atteints de schizophrénie connue ; dans cette étude[288] utilisant une cohorte de patients hospitalisés du nord de la Finlande, les MICI étaient surreprésentées parmi les patients atteints de schizophrénie[288]. Cependant, l'évaluation des dossiers d'hospitalisation seuls peut décrire de manière inadéquate l'association entre ces maladies, car les deux sont principalement prises en charge en ambulatoire compte tenu de leur chronicité. Ainsi une meilleure compréhension du diagnostic et du traitement des troubles gastro-intestinaux chez les patients atteints de schizophrénie est une étape cruciale pour améliorer la qualité des soins prodigués à cette population de patients vulnérables et marginalisés[289].

En parallèle à ces résultats[288], une autre étude de cohorte [290] basée sur la population, a constaté que les patients atteints de schizophrénie présentent un risque plus élevé de développement ultérieur d'une MICI, et à un âge d'apparition plus jeune par rapport aux témoins appariés.

Plusieurs mécanismes possibles peuvent contribuer à un risque accru de MICI chez les patients atteints de schizophrénie. On a découvert que la schizophrénie partageait un chevauchement génétique avec la RCH et la MC, ce qui suggère le rôle de la dérégulation de l'immunité dans le développement de ces deux maladies[291], [292].

La schizophrénie se caractérise par une dysrégulation immunologique et inflammatoire. Ainsi les taux d'anticorps anti- *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), qui peuvent jouer un rôle dans le diagnostic des MICI, étaient plus élevés chez les patients atteints de schizophrénie que chez les témoins non psychiatriques[293]. Une dysbiose intestinale a également été observée chez les patients atteints de schizophrénie[281],[283],[294] et PEP,[295],[296] et la transplantation de microbiote fécal de patients atteints de schizophrénie à des souris ont entraîné des anomalies comportementales et une altération du métabolisme tryptophane-kynurénine à la fois central et périphérique[297], [297],[298].

Dans l'ensemble, les composants de l'axe intestin-microbiote-cerveau qui englobant les fondements génétiques partagés, l'inflammation cérébrale et systémique et la dysbiose intestinale peuvent contribuer à l'association positive entre la schizophrénie et les MICI[299].

Les patients atteints de MICI peuvent aussi présenter des symptômes d'anxiété et de dépression en raison de la communication bidirectionnelle via l'axe intestin-cerveau et de la chronicité des symptômes, et en raison d'une qualité de vie altérée et d'un fonctionnement social réduit. Une revue systématique et méta-analyse[300] pour objectif d'évaluer la prévalence des symptômes d'anxiété ou de dépression chez les

patients adultes atteints de MICI, 77 remplissaient les critères d'éligibilité, dont 30 118 patients au total. Dans l'ensemble, la prévalence groupée des symptômes d'anxiété était de 32,1 % dans 58 études et la prévalence groupée des symptômes de dépression était de 25,2 % dans 75 études. Dans les études ayant rapporté la prévalence de l'anxiété ou de la dépression chez les patients atteints de la maladie de MC et de RCH au sein de la même population d'étude, les patients atteints de la MC présentaient un risque plus élevé de symptômes d'anxiété et de symptômes de dépression par rapport aux patients atteints de RCH [300].

Dans l'ensemble il existe une forte prévalence de symptômes d'anxiété et de dépression chez les patients atteints de MICI, avec jusqu'à un tiers des patients souffrant de symptômes d'anxiété et un quart souffrant de symptômes de dépression. La prévalence a également augmenté chez les patients atteints d'une maladie active : la moitié de ces patients répondaient aux critères des symptômes d'anxiété et un tiers aux critères des symptômes de dépression. Encourager les gastro-entérologues à dépister et à traiter ces troubles pourrait améliorer les résultats pour les patients atteints de MICI[300].

Pour mieux décrire la comorbidité entre les MICI et TB une étude transversale[301] a révélé que les patients atteints de MICI étaient 2,10 fois plus susceptibles d'avoir un TB par rapport aux sujets de comparaison appariés par le score de propension sans MICI. Cette étude [301] a révélé une prévalence accrue de TB chez les patients atteints de MICI. Ce résultat était cohérent avec une étude observationnelle qui utilisait une cohorte danoise comme population étudiée [302]. Cette étude a indiqué qu'il y avait un risque accru d'un diagnostic concomitant de MICI chez les patients atteints de TB (avec des risques relatifs de 1,9 pour la MC et de 1,8 pour la RCH) [302].

L'association positive entre les MICI et les TB pourrait s'expliquer par leurs pathogénèses biologiques ; certains auto-anticorps, dont les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) et les anticorps cytoplasmiques antineutrophiles (ANCA) sont couramment utilisés comme prédicteurs des MICI[303],[304]. Récemment, de plus en plus de preuves indiquent que les patients atteints de TB présentaient des niveaux significativement plus élevés d'ASCA que les témoins sains [305]. Il est plausible que les MICI puissent être associées à l'apparition de TB en raison d'un déséquilibre des anticorps et des processus inflammatoires et immunologiques.

En conséquence, une réponse immunitaire déséquilibrée pourrait jouer un rôle majeur en liant les caractéristiques physiopathologiques des MICI au TB.

4) LA MALADIE COELIAQUE

La maladie cœliaque est une entéropathie à médiation immunitaire, déclenchée par la consommation de gluten alimentaire chez des individus génétiquement prédisposés. La prévalence est d'environ 1 % à 2 % dans les populations occidentales[306] et de 0,3 % à 2,9 % chez les enfants,[307] avec des taux en augmentation ces dernières années [308].

En Europe, la prévalence la plus élevée est observée en Suède et en Finlande, et des taux plus faibles sont observés en Allemagne[309].

Plusieurs études ont décrit le large éventail de manifestations extra-intestinales dans la maladie cœliaque telles que la fatigue[310], les affections neurologiques[311], dont les céphalées et la neuropathie mais aussi les troubles psychiatriques[312]. Une étude de 2017 a montré un risque 1,4 fois plus élevé de développer un futur trouble psychiatrique chez les enfants atteints de la maladie cœliaque par rapport à la population générale[313].

Selon nos résultats 4 patients présentent une maladie cœliaque, 3 personnes atteints d'une dépression, et un patient atteint d'un troubles schizo-affectif.

Une étude basée sur la population en Suède[314] a révélé que la maladie cœliaque infantile est associée à une augmentation de 19% du risque de troubles psychiatriques ultérieurs, qui persistent à l'âge adulte. Les enfants atteints de la maladie cœliaque présentent un risque accru de troubles de l'humeur, de troubles anxieux, de troubles de l'alimentation, de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et de troubles du spectre autistique.

Une autre étude[315] vise à déterminer la prévalence de divers troubles de santé mentale chez les patients adultes atteints de la maladie cœliaque et à les comparer avec le groupe apparié sain. C'est une analyse cas-témoins [315]rétrospective appariée à l'échelle nationale d'échantillons de patients hospitalisés de 2016 à 2018, ils ont

montré une probabilité accrue de troubles psychiatriques chez les patients atteints de la MC, notamment des troubles de l'alimentation, des troubles somatiques, des troubles liés à l'anxiété et à la peur, et des troubles alimentaires, et que ces patients ont moins de chance pour développer la schizophrénie, les troubles perturbateurs, les troubles du contrôle des impulsions et les troubles du comportement.

Tableau 7: les troubles psychiatriques trouvés chez les patients atteints de la maladie cœliaque versus les patients non atteints de la maladie cœliaque

Variables	CD = No (n= 24946) 50%	CD = Yes (n= 24946) 50%	OR (95%CI)	P value
schizophrenia spectrum and other psychotic disorders	716 (2.87%)	343 (1.37%)	0.47 (0.41 – 0.53)	<.0001
Depressive disorders	3965 (15.89%)	5018 (20.12%)	1.33 (1.27 – 1.40)	<.0001
Bipolar disorders	1014 (4.06%)	1061 (4.25%)	NA	NS
Anxiety and fear-related disorders	4051 (16.24%)	5546 (22.23%)	1.48 (1.41 – 1.54)	<.0001
Obsessive-compulsive disorders	60 (0.24%)	156 (0.63%)	2.61 (1.94 – 3.51)	<.0001
Trauma and stressor-related disorders	716 (2.87%)	981 (3.93%)	1.39 (1.26 – 1.53)	<.0001
Disruptive, impulse control and conduct disorders	160 (0.64%)	91 (0.36%)	0.57 (0.44 – 0.73)	<.0001
Personality disorders	256 (1.03%)	303 (1.21%)	1.19 (1.01 – 1.40)	0.0456
Feeding and eating disorders	46 (0.18%)	132 (0.53%)	2.88 (2.06 – 4.03)	<.0001
Somatic disorders	25 (0.10%)	63 (0.25%)	2.52 (1.59 – 4.01)	<.0001
Suicidal ideation, attempt, and intentional self-harm	868 (3.48%)	679 (2.72%)	0.78 (0.70 – 0.86)	<.0001
Neurodevelopmental disorders	639 (2.56%)	933 (3.74%)	1.48 (1.33 – 1.64)	<.0001
Substance Abuse Disorders	5866 (23.51%)	4194 (16.81%)	0.66 (0.63 – 0.69)	<.0001

Une autre étude [316] faite sur une grande base de données, elle a montré que les patients atteints de la maladie cœliaque (MC) ont un risque plus élevé d'avoir plusieurs troubles psychiatriques, notamment l'anxiété, la dépression, la bipolarité, le TDAH, les troubles de spectre autistiques.

La prévalence de l'anxiété, de la dépression et des troubles alimentaires était plus fréquente chez les femmes, alors que les troubles bipolaires, le TDAH et l'autisme étaient plus fréquents chez les hommes[316].

Les patients atteints de MC et de troubles psychiatriques étaient plus susceptibles d'être fumeurs, d'avoir des antécédents d'abus d'alcool et de substances et d'avoir des antécédents de toxicomanie d'alcoolisme et de toxicomanie et de troubles de la personnalité[316].

Un certain nombre de mécanismes ont été suggérés pour expliquer l'association entre la maladie cœliaque et la dépression. Il s'agit notamment d'une faible qualité de vie [317] et des difficultés d'adaptation à la nature chronique de la maladie[318]. La malnutrition liée à la maladie gastro-intestinale elle-même a également été suggérée comme facteur de risque [319].

La maladie cœliaque non traitée est un facteur de risque d'hyperhomocystéinémie (risque relatif = 3,4) et de carence en folate (risque relatif = 5,1), une carence en vitamines [320], [321], [322]. Le folate et l'homocystéine peuvent jouer un rôle important dans les maladies neurodégénératives et psychiatriques[323] et ont été impliqués dans la pathogenèse de la dépression[323], [324], [325], [326].

Un autre lien potentiel entre dépression et la maladie cœliaque peut être recherché dans les niveaux de tryptophane [327],[328]. Les personnes atteintes de la maladie cœliaque non diagnostiquée ou diagnostiquée souffrent souvent de faibles niveaux de tryptophane[329]. Les niveaux de tryptophane libre semblent être plus faibles chez les adolescents atteints de la maladie cœliaque non traitée et de dépression que chez les adolescents atteints de la maladie cœliaque non traitée sans dépression [330].

Le tryptophane est métabolisé en 5-hydroxytryptophane qui est un précurseur de la sérotonine. En 1982, de faibles niveaux de sérotonine ont été démontrés dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de la maladie coeliaque, ce qui pourrait atténuer le risque accru de dépression observé dans la maladie coeliaque [331].

Tableau 8: le risque de l'anxiété, la dépression et les troubles bipolaire chez les patients atteints de la maladie cœliaque [316]

	Anxiety	Depression	Bipolar	P value
Celiac disease	3.42 (CI: 3.37-3.46)	4.37 (CI: 4.31-4.42)	4.73 (CI: 4.63-4.84)	
Age 18-65	1.05 (CI: 1.02-1.09) *	1.34 (CI: 1.30-1.38)	0.99 (CI: 0.94-1.04) **	*P = 0.0006 **P = 0.6427
Female gender	1.28 (CI: 1.24-1.32)	2.05 (CI: 1.99-2.12)	0.79 (CI: 0.75-0.83)	
Caucasian race	1.60 (CI: 1.53-1.67)	1.20 (CI: 1.12-1.28)	0.77 (CI: 0.70-0.86)	
Alcohol abuse	3.70 (CI: 3.43-4.00)	3.58 (CI: 3.29-3.88)	5.50 (CI: 5.07-5.96)	
Smoker	2.93 (CI: 2.83-3.03)	3.44 (CI: 3.32-3.56)	6.31 (CI: 6.04-6.61)	
Substance abuse	3.73 (CI: 3.55-3.91)	5.34 (CI: 5.06-5.64)	7.18 (CI: 6.82-7.57)	
Personality disorder	8.78 (CI: 7.73-9.97)	9.08 (CI: 7.82-10.54)	9.30 (CI: 8.39-10.31)	
Corticosteroid	2.30 (CI: 2.23-2.37)	1.49 (CI: 1.45-1.54)	1.30 (CI: 1.24-1.36)	

Tableau 9: risque de TDHA et trouble alimentaire et TSA chez les patients atteint de la maladie cœliaque[316]

	ADHD	Eating disorder	Childhood autism	P value
Celiac disease	4.49 (CI: 4.39-4.59)	4.69 (CI: 4.26-5.15)	2.49 (CI: 2.20-2.82)	
Age 18-65	1.20 (CI: 1.14-1.26)	1.57 (CI: 1.23-2.00) *	16.76 (CI: 6.91-40.63)	*P = 0.0003
Female gender	0.65 (CI: 0.62-0.68)	4.09 (CI: 2.82-5.92)	0.14 (CI: 0.11-0.19)	
Caucasian race	1.16 (CI: 1.08-1.24)	1.33 (CI: 0.96-1.85) *	0.98 (CI: 0.67-1.43) **	*P = 0.0820 **P = 0.9117
Alcohol abuse	3.68 (CI: 3.38-4.01)	4.33 (CI: 3.22-5.83)	0.67 (CI: 0.28-1.63)	
Smoker	4.50 (CI: 4.30-4.71)	1.52 (CI: 1.21-1.90) *	0.21 (CI: 0.11-0.40)	*P = 0.0003
Substance abuse	4.76 (CI: 4.50-5.02)	3.43 (CI: 2.74-4.30)	1.01 (CI: 0.64-1.60) *	*P = 0.9530
Personality disorder	3.91 (CI: 3.49-4.38)	8.51 (CI: 6.31-11.48)	12.55 (CI: 8.91-17.66)	
Corticosteroid	1.28 (CI: 1.22-1.35)	2.10 (CI: 1.73-2.55)	0.61 (CI: 0.44-0.86) *	*P = 0.0043

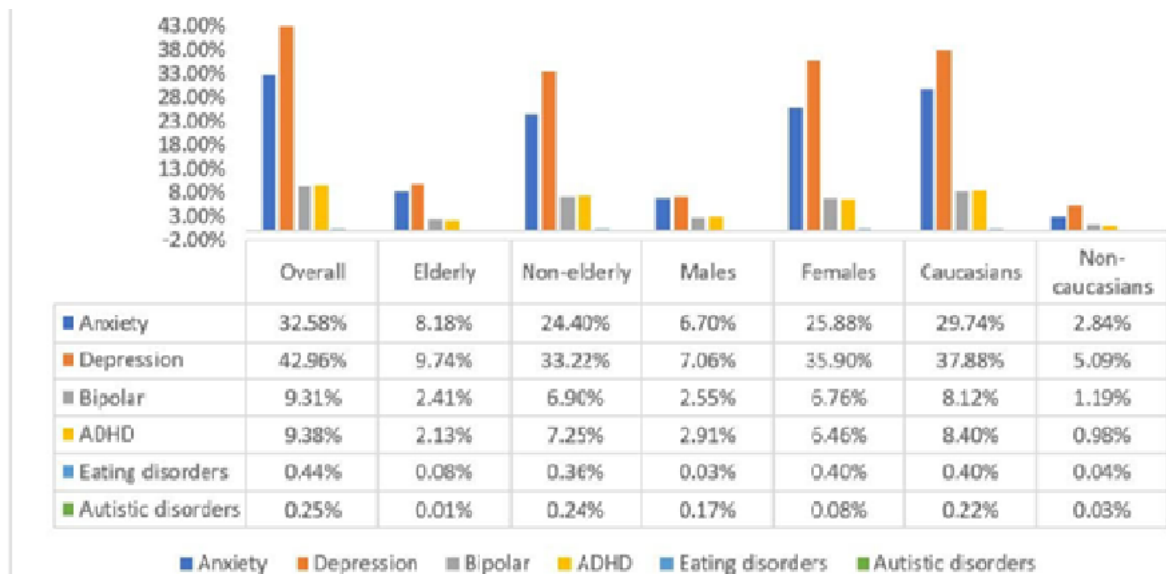


Figure 30: la prévalence des troubles psychiatrique chez les patients atteints de la maladie cœliaque en comparant les patients selon l'âge, le sexe et la race. [316]

5) BEHCET

La maladie de Behçet (MB) est une maladie inflammatoire chronique multi-systémique d'étiologie inconnue[332]. Bien que la vascularite et l'inflammation périvasculaire soient responsables de la pathologie de la MB, la prédisposition génétique , l'auto-immunité et les infections font partie des causes possibles de la maladie [333]. Des ulcères buccaux et génitaux récurrents, une inflammation oculaire sévère, des lésions cutanées et d'autres manifestations impliquant les systèmes gastro-intestinal (GI), circulatoire et neurologique caractérisent la maladie[332]. Chez les patients égyptiens atteints d'une MB , une atteinte (SNC), la thrombose veineuse profonde et l'atteinte gastro-intestinale étaient plus élevées chez les hommes tandis que l'affection articulaire et l'activité de la maladie étaient augmentées chez les femmes[334].

Les aspects psychologiques de la MB ont attiré beaucoup d'attention car la maladie peut également affecter le SNC, avec des symptômes psychiatriques associés, y compris des changements des comportements et de personnalité [335] . Le facteur de stress a été retrouvé chez de nombreux patients MB avant le début de la maladie et au rechutes[336] . En plus de cela, les troubles psychiatriques peuvent être associés à des maladies chroniques à forte morbidité et mortalité comme c'est le cas dans des maladies telles que la MB [337] .

Selon nos résultats 4 patients présentent une maladie de Behçet, 3 personnes atteints d'une dépression, un patient atteint d'un troubles bipolaire type 1, et 1 patient atteint d'une schizophrénie.

Les manifestations psychiatriques les plus fréquemment rapportées incluent les signes psychosomatiques, l'anxiété et la dépression avec une incidence rapportée jusqu'à 86 % des cas des patients atteints d'une MB[333]. .

Bien que l'incapacité fonctionnelle, l'utilisation de glucocorticoïdes et l'implication du SNC soient tous des facteurs suggérés pertinents, la pathogénèse exacte de ces types de symptômes chez les patients MB n'a pas encore été confirmée[333].

Une récente étude faite en Egypte et publiée en 2021[338] a montré une fréquence élevée de dépression (74,3 %) retrouvée chez les patients MB, alors qu'une étude coréenne a trouvé une fréquence à (46 %)[339] et une étude turque a trouvé une fréquence à (40,6 %) [340] .

Conformément aux résultats d'autres études [341] , il y avait une augmentation significative de la dépression chez les patients MB par rapport aux témoins. De plus, la dépression était corrélée à l'activité de la maladie chez les patients MB, ce qui confirme les études de *Koca et al.* [333] et *Ilhan et al.*[342].

Epstein et al. ont suggéré qu'il existe à la fois des relations primaires et secondaires entre les manifestations cliniques du MB et les manifestations émotionnelles chez les patients [343] . L'interleukine-6, l'IL-23 et l'IL-15 sont impliquées dans la neuro-Behçet. En outre, il a été suggéré que certaines cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 β , l'IL-8 et le facteur de nécrose tumorale α , affectent l'activité neuroendocrinienne et entraînent des modifications des systèmes centraux des neurotransmetteurs et, par conséquent, peuvent entraîner une prédisposition à le développement de signes mentaux chez les patients atteints de MB[344] .

Des facteurs psychologiques ont été identifiés comme étant associés à des caractéristiques cliniques chez des patients atteints de plusieurs maladies chroniques, surtout un stress aiguë[333].

Les médicaments du MB semblent également corrélés à la dépression[338]. Les patients MB déprimés étaient plus associés à une utilisation des médicaments biologiques, de la cyclosporine A et du cyclophosphamide . De plus, un lien significatif entre la sévérité de la dépression et l'utilisation de ces médicaments a été observé[338].

Les corticoïdes sont régulièrement prescrits aux patients atteints de maladies auto-immunes actives dont la MB avec risque d'effets indésirables psychiatriques. Certains chercheurs ont suggéré que les manifestations psychiatriques chez les patients atteints de MB sont une conséquence de la corticothérapie plutôt qu'une maladie organique[345]. Les séquelles psychiatriques des corticoïdes, y compris la dépression, surviennent généralement au cours des deux premières semaines de traitement et semblent être liées au dosage[346]. Une autre étude a également indiqué une forte association liée à la dose et décrit des troubles de l'humeur chez 18 patients après avoir reçu 30 à 60 mg/jour d'équivalent prednisone[347].

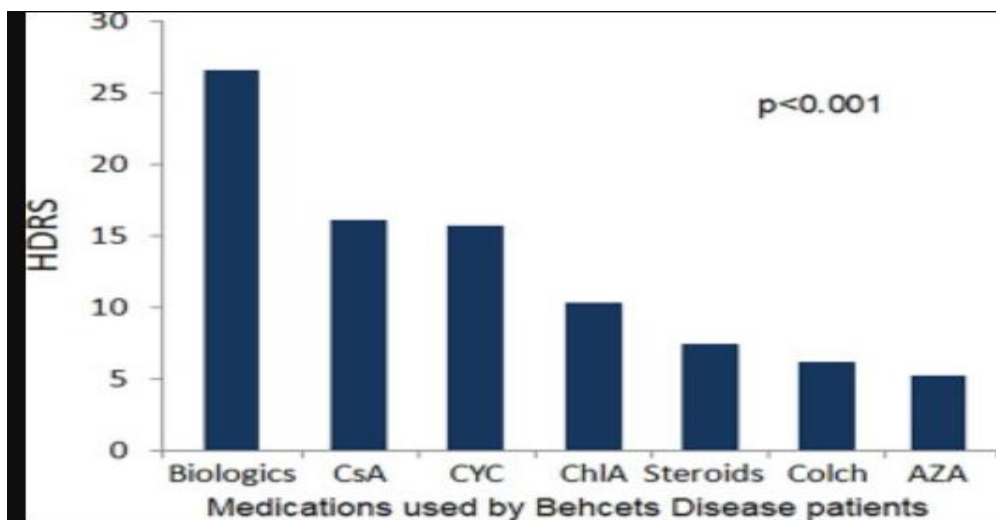


Figure 31: les médicaments les plus utilisés par les patients atteints de MB

Pour la comorbidité MB et TB, Une études[348] faite pour comparer la fréquence des troubles psychiatriques des patients atteints de MB par rapport aux patients atteints d'autres maladies chroniques. La fréquence du trouble bipolaire était significativement plus élevée que chez les témoins de la maladie ($p < 0,001$).

Tableau 10: la prévalence des troubles psychiatriques chez les patients atteint de la maladie de Behçet

	Neuro- BD	BD without neurological involvement
Number of patients	44	63
M/F	36/8	41/22
Mean age \pm SD (min-max) (years)	43 \pm 7 (15-68)	42 \pm 8 (18-71)
Mean disease duration \pm SD (min-max) (years)	9 \pm 2 (2-28)	10 \pm 2 (3-28)
Table 1. Demographic profile.		
psychiatric disorders	Neuro- BD n (%)	BD without neurological involvement n (%)
bipolar disorder	41 (65)	28 (64)
obsessive-compulsive disorder	29 (46)	20 (43)
depression	20 (32)	16 (36)
sleep disorder	5 (11)	10 (16)

Pour la comorbidité MB et les psychoses, Il y a eu plusieurs rapports de cas de psychose aiguë chez des patients BS. Elle a été reliée au neuro-Behçet. Nkam et Cottreau[349] ont décrit le cas d'une femme haïtienne âgée de 31 ans ayant un historique de 3 ans de BS mal géré sans atteinte cérébrale parenchymateuse, qui a développé une psychose aiguë, y compris des hallucinations, une excitation psychomotrice et un délire. De même, Deniz et al.[350] ont rapporté le cas d'une femme de 18 ans, qui a développé une dysarthrie, une hémiparésie droite, des perturbations du comportement, des hallucinations visuelles et auditives, une anxiété excessive, une faiblesse, une perte d'appétit et une mutisme 3-4 jours avant de venir au centre de services d'urgence. Un examen psychiatrique a révélé une incurie, une mauvaise attention, un syndrome dissociatif, un affect labile, un délire de persécution, des hallucinations visuelles et auditives, une irritabilité, une insomnie. La patiente a été diagnostiqué comme ayant un épisode psychotique bref.

Dans ce cas, une IRM serait demandée et les images ont montré un hypersignal dans le tronc cérébral, l'amygdale droite et gauche, le gyrus hippocampique droit et la branche postérieure de la capsule interne.

Patel et al. [351] ont décrit le cas d'un garçon de 17 ans, qui a présenté une psychose aiguë et ensuite il aurait été diagnostiqué par un neuro-Behçet. Une combinaison rare d'une thrombose veineuse cérébrale et d'une atteinte parenchymateuse du SNC a été identifiée par neuro-imagerie. Tous les cas décrits ici peuvent être caractérisés par un neuro-Behçet chronique et progressif.

A la lumière de ces données, les symptômes psychotiques peuvent être liés à un substrat neurologique dans la MB.

Le patient décrit par Nkam et Cottreau [349] a développé des symptômes psychotiques aigus et des symptômes négatifs au cours de la MB sans atteinte cérébrale parenchymateuse, deux hypothèses ont été envisagées : une schizophrénie associée à une MB, versus un syndrome psychiatrique induit par la vasculite. Dans le cas de Deniz et al. [350], un traitement intraveineux à la méthylprednisolone a été administré pendant 5 jours, suivi d'un traitement oral à la prednisolone. A la fin du traitement les symptômes neurologiques (tels que la dysarthrie, l'hémi-parésie droite et la paralysie faciale centrale droite) se sont améliorés.

Cependant, les symptômes psychiatriques ont persisté. La rispéridone (2 mg/jour) a été ajoutée au traitement. Après 3 semaines de traitement, ils ont constaté une amélioration significative de l'autonomie, les comportements, le discours désorganisé, les troubles de l'attention, les hallucinations et l'insomnie, mais la rémission complète des symptômes psychiatriques n'a pas été obtenue. Le patient a été sorti de l'hôpital après 5 semaines d'hospitalisation, avec une certaine amélioration des symptômes psychotiques et une amélioration complète des symptômes neurologiques. A sa sortie, les symptômes positifs (ex. hostilité), négatifs et dépressifs étaient toujours présents. et le patient a été programmé pour un rendez-vous de suivi de psychiatrie et de neurologie.

Dans le cas décrit par Patel et al. [351], le patient a présenté une amélioration clinique et radiographique sous une combinaison de corticostéroïdes, d'anticoagulation et d'immunosuppresseurs, y compris un immuno-modulateur du facteur de nécrose tumorale ((TNF)-a-bloquant).

En effet, à ce jour, les lignes directrices pour le traitement de ces troubles ont été limitées, et on peut supposer qu'en plus des corticostéroïdes, de l'anticoagulation et des immunosuppresseurs, il peut être utile d'administrer un traitement neuroleptique. Jusqu'à présent, la rispéridone ou l'halopéridol ont été utilisés, mais ces médicaments semblent augmenter les symptômes négatifs.

6) LUPUS

Le lupus érythémateux disséminé (LES) est une maladie multisystémique auto-immune du tissu conjonctif, d'étiologie multifactorielle qui peut affecter de nombreux organes et systèmes.[352] Les études montrent une prévalence plus élevée chez les femmes (environ 90 % des cas), surtout en période de procréation, c'est-à-dire entre 15 et 45 ans ; plus fréquent chez les femmes d'origine ethnique noire que chez les femmes de race blanche à un rapport de 3/1, mais il peut survenir dans tous les groupes ethniques et régions géographiques[353].

Selon nos résultats 1 patients présentent une maladie de lupus comorbide à une schizophrénie.

L'implication neuropsychiatrique du lupus comprend des troubles neurologiques des systèmes nerveux central, périphérique et autonome ainsi que des troubles psychiatriques.

La physiopathologie de ces manifestations complexes n'a pas encore été clarifiée. Elle peut être partiellement médiée par plusieurs mécanismes qui entraînent une atteinte neurologique, comme une réaction immunitaire qui a traversé la barrière hémato-encéphalique, une lésion directe par des auto-anticorps se liant au tissu neuronal, une vascularite dans le tissu neuronal ou une athérosclérose et une thrombose accrues[354],[355]. Les troubles psychiatriques signalés dans LED comprennent la dépression, la psychose et l'anxiété. Il est souvent difficile de déterminer s'il s'agit de manifestations neuropsychiatriques secondaires au LED, de réactions psychologiques d'adaptation au stress ou peut-être d'un effet délétère de la thérapie immunosuppressive comme les corticoïdes.

La dépression et l'anxiété sont deux manifestations courantes chez les patient atteints LED[356],[357]. Il a été rapporté qu'il y avait une prévalence 2 fois plus élevée de dépression chez les patients atteints de LED par rapport à la population

générale[358]. En outre, une étude précédente a rapporté que les troubles anxieux étaient deux fois plus fréquents chez les patients atteints de LED que chez les témoins [359]. La dépression et l'anxiété ont souvent de profondes répercussions sur la santé et le bien-être des patients atteints de LED, Par conséquent, la dépression et l'anxiété peuvent être des cibles utiles pour les interventions visant à améliorer la santé subjective et la qualité de vie des personnes atteintes de LED. Cependant, les preuves épidémiologiques actuelles ont montré que la prévalence de la dépression et/ou de l'anxiété chez les patients atteints de LED variait largement de 2 % à 91,7 % dans différentes études[360], [361]. Cette grande différence entre les études était auparavant attribuée à plusieurs facteurs, notamment la qualité des études, une définition peu claire de la dépression ou de l'anxiété, diverses stratégies de dépistage utilisées dans les études[362].

une revue systématique et méta-analyse[363] de 59 études portant sur 10 828 patients adultes atteints de LED ont démontré que quelques études utilisant des entretiens cliniques de référence (DSM et/ou CIM) ont rapporté que la dépression majeure étaient présentes chez 24 % et l'anxiété chez 37 % des patients atteints de LED.

Cette étude a également [363] révélé que des publications plus récentes étaient significativement associées avec une prévalence accrue de la dépression chez les patients atteints de LED. Par ailleurs, la prévalence de l'anxiété était de 40 % selon l'HADS avec des seuils à 8. Ces estimations de prévalence sont significativement supérieures à celles observées dans la population générale[364],[365] et d'autres maladies rhumatismales et du tissu conjonctif [366],[367]. De plus, ces résultats ont démontré que les patients atteints de LED avaient tendance à avoir une prévalence plus élevée d'anxiété que de dépression, ce qui était conforme aux études précédentes [368],[369].

Un tel écart pourrait s'expliquer par les différences dans les délais de réalisation de ces études, les caractéristiques de la maladie, les contextes sociaux et culturels des patients atteints de lupus et les outils utilisés pour évaluer la dépression ou l'anxiété. Parce que le développement de la dépression et/ou de l'anxiété pourrait entraîner une augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires[370], une diminution de la qualité de vie [371], et un risque plus élevé de mortalité prématurée [372] chez les patients atteints de LED, ces résultats ont mis en évidence un enjeu important d'éducation à la santé pour cette population.

Des troubles neuropsychiatriques (NP) sont apparus chez environ 70 % des patients diagnostiqués avec un LED[373]. Des méta-analyses antérieures ont évalué la prévalence des 19 syndromes NP définis par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1999 chez les patients atteints de LES [374].

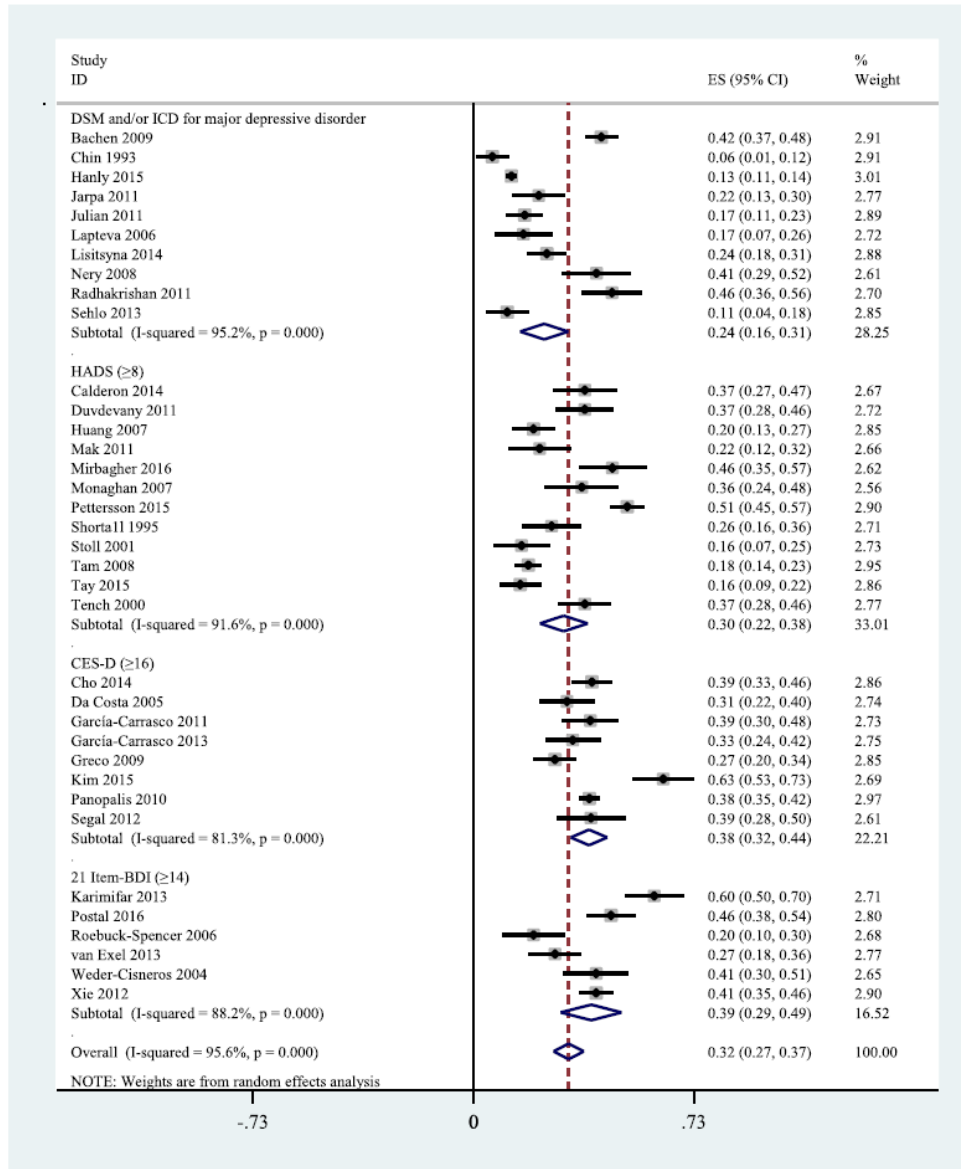


Figure 32: la prévalence de la dépression chez les patients atteint de LED[363]

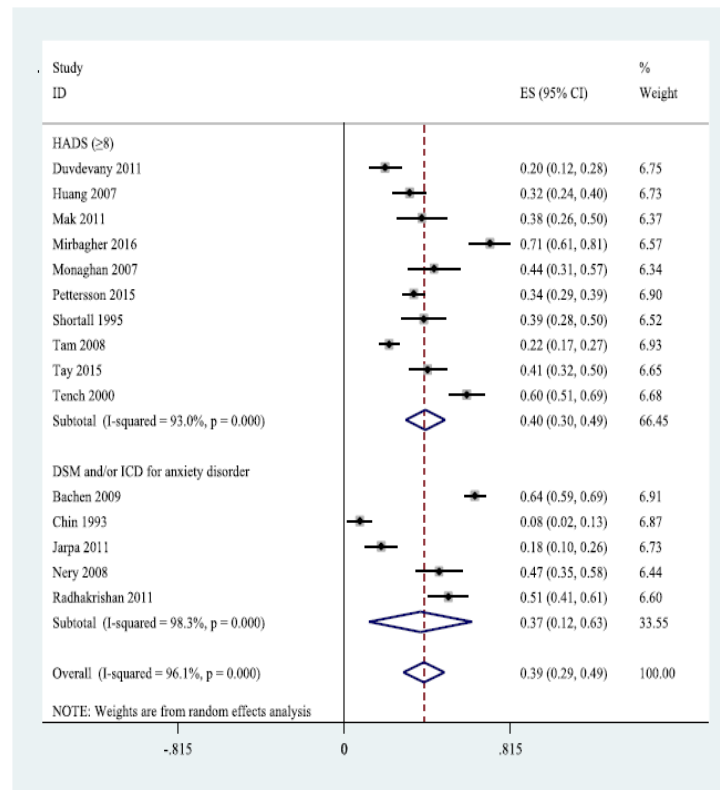


Figure 33: la prévalence de l'anxiété chez les patients atteint de LED[363]

Selon le DSM-V, la schizophrénie est définie comme un trouble primaire et ne peut pas être utilisée pour classer la psychose du LED [375], [376], [354]. De plus aucune classification pour les syndromes lupiques neuropsychiatriques ne définissent la schizophrénie *en soi* comme un critère de LED neuropsychiatrique [377],[378], [354],[379].

Néanmoins, des études antérieures indiquent des similitudes entre la physiopathologie du LED et la schizophrénie liées à l'activation du système immunitaire et à l'inflammation cérébrale, en particulier dans la schizophrénie. Les preuves de l'activation de la microglie et d'un processus inflammatoire dans le cerveau ainsi que d'un dysfonctionnement immunitaire sont supposés contribuer au processus de la maladie. Des données récentes montrent que certains anticorps dirigés contre les

récepteurs du glutamate sont présents dans des sous-populations de patients atteints de LED et de patients atteints de schizophrénie, indiquant une physiopathologie commune[380].

De nombreuses données sont connues concernant les comorbidités des patients atteints de LED[381], mais il existe beaucoup moins d'analyses évaluant l'association épidémiologique entre le LED et la schizophrénie.

Une récente étude[382] pour objectif d'explorer une association entre le LED et la schizophrénie à l'aide d'une grande base de données médicale de Clalit Health Services (CHS), qui est la plus grande organisation de maintien de la santé en Israël. Les résultats de cette étude [382] mettent en lumière l'association épidémiologique entre le LES et la schizophrénie. La proportion de schizophrénie chez les patients atteints de LED était plus élevée que celle apparaissant chez les témoins dans différents groupes d'âge, sexe et statut tabagique

Ces résultats soulèvent des questions concernant la comorbidité entre la schizophrénie et le LED ; en fait Le LED et la schizophrénie partagent des phases cliniques similaires ; par exemple, une évolution rémittente-récurrente, un jeune âge d'apparition et de possibles déclencheurs infectieux, traumatiques ou liés à la drogue et une inflammation cérébrale[383]. De plus, plusieurs études ont trouvé des titres élevés d'auto-anticorps chez les patients atteints de schizophrénie. Il s'agit notamment des anticorps anti-nucléaires, anti-cardiolipine et des anticorps spécifiques d'organes, y compris les anticorps anti-neuronaux[384], [385]. Des réponses auto-immunes contre les récepteurs des neurotransmetteurs dans le cerveau de patients atteints de schizophrénie ont également été décrites[386]. De plus, des niveaux élevés de cytokines telles que l'interleukine-2 (IL-2) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) ont également été trouvés chez les patients schizophrènes par rapport aux témoins[387].

7) PSORIASIS

Le psoriasis est une maladie cutanée chronique à médiation immunitaire, qui touche 2 à 3 % de la population mondiale et se manifeste généralement par des plaques cutanées surélevées, rouges et squameuses sur les surfaces des extenseurs[388], Jusqu'à un tiers des patients atteints de psoriasis ont une atteinte articulaire sous la forme d'arthrite psoriasique (AP) et ont une charge inflammatoire plus élevée, de plus, les symptômes cutanés et articulaires combinés peuvent contribuer à une déficience fonctionnelle importante[388].

Par conséquent, il est plausible que la progression vers l'AP soit associée à un fardeau dépressif plus élevé [388].

Selon nos résultats 1 patients présentent un psoriasis comorbide à une schizophrénie.

Une enquête transversale[389] auprès de patients (des cliniques spécialisées dans le psoriasis et l'AP dans le Grand Manchester, au Royaume-Uni (UK)) atteints de psoriasis en plaques chronique confirmé par un dermatologue , dont 84 avaient un AP confirmé par un rhumatologue, a été entreprise.

La présence de AP était associée à la dépression chez les patients atteints de psoriasis, indépendamment des autres comorbidités physiques. De plus, les patients atteints de AP présentaient des niveaux significativement plus élevés d'anhédonie et d'anxiété. Parmi tous les participants, 48,8 % ont déclaré avoir eu des idées suicidaires avec ou sans intention, 21,3 % ont signalé des plans suicidaires et 9,4 % ont signalé des tentatives de suicide [389].

Le psoriasis a été associé à un risque accru de schizophrénie dans des études basées sur la population au Danemark et à Taiwan[390],[391], [392]. Le risque de psychose non affective et de trouble bipolaire a également été augmenté dans des études danoises[393] [391]. De plus, des antécédents familiaux de psoriasis ont été

associés à la schizophrénie et à la psychose non affective, mais pas au trouble bipolaire[391]. Jusqu'au ce jour, le psoriasis n'a pas été associé à des anticorps réactifs au cerveau, mais au cours des dernières années, le psoriasis a été considéré comme étant de nature plus systémique qu'on ne le pensait auparavant[394].

8) LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

La pemphigoïde bulleuse (PB) est une maladie cutanée auto-immune dont l'incidence varie entre 0,25 et 4,28/100.000 par an[395] . L'incidence ajustée selon l'âge est en augmentation[396]. La PB se présente généralement avec des démangeaisons sévères et des cloques sur la peau, chez jusqu'à 20 % des patients, les cloques sont complètement absentes et seules des excoriations ou des lésions eczémateuses et urticantes sont observées[397]. La PB affecte généralement les personnes âgées, présente de nombreuses comorbidités et comporte un risque de décès élevé par rapport à la population générale du même âge[395], [396], [397] . La pathogenèse de la PB est caractérisée par des auto-anticorps dirigés contre les composants hémidesmosomaux entre les kératinocytes basaux de l'épiderme et la matrice extracellulaire du derme, entraînant la formation de vésicules sous-épidermiques. Le principal auto-antigène est l'antigène 180 de la pemphigoïde bulleuse (BP180, également connu sous le nom de BPAG 2 ou collagène XVII), bien que les patients PB puissent également avoir des auto-anticorps dirigés contre l'antigène 230 (BP230 ou BPAG1), une autre protéine hémidesmosomale[397] .

Plusieurs études ont établi une association entre la tension artérielle et les troubles neurologiques, en particulier les accidents vasculaires cérébraux, la démence et la maladie de Parkinson [398],[399]. Le mécanisme derrière cette association a été suggéré comme étant une réaction auto-inflammatoire contre BP180 ou l'isoforme neuronale de BP230 dans le cerveau humain[400], [401] . Cependant, les études précédentes ne précisaient pas les types de démence ou d'AVC cérébrovasculaire. Les troubles neurologiques précèdent la BP[398],[399] , mais il n'est pas clair si le risque de développer des troubles neurologiques est élevé après un diagnostic de PB.

À ce jour, seules quelques études ont examiné l'association épidémiologique entre la tension artérielle et les troubles psychiatriques et la maladie PB. Il a été rapporté que les patients souffrant de PB sont plus susceptibles que la population générale d'être atteints de schizophrénie avant leur diagnostic de PB[402] , et que les troubles unipolaires et bipolaires sont également associés à la PB[403].

Une étude [404], basée sur un registre national finlandais, a montré que plusieurs troubles psychiatriques ont précédé la PB. Ces troubles comprenaient la schizophrénie, les troubles schizotypiques et délirants, le trouble bipolaire, le trouble dépressif majeur, les troubles de la personnalité et les « troubles névrotiques, liés au stress et somatoformes ». ces résultats confirme des résultats des études antérieurs [403], [402].

9) LA SARCOÏDOSE

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire d'étiologie inconnue qui peut impliquer plusieurs systèmes et altérer la qualité de vie. Cox et ses collègues [405] ont récemment évalué la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) et la santé mentale des personnes atteintes de sarcoïdose et ont constaté que les patients externes atteints de sarcoïdose présentaient des réductions globales de la HRQoL et des indices de santé mentale. Des résultats similaires ont été trouvés par Drent et ses collègues (1998)[406],[407] qui ont évalué soixante-quatre patients atteints de sarcoïdose et ont trouvé une corrélation entre la sarcoïdose, la qualité de vie et les symptômes dépressifs.

Selon nos résultats 1 patients présentent une sarcoïdose comorbide à un trouble anxieux généralisé.

De nombreux auteurs ont également suggéré une association entre la sarcoïdose et le bien-être mental en général et certaines maladies psychiatriques, telles que la dépression et l'anxiété. Par exemple, Chang et ses collègues [408] ont mené une étude transversale et examiné les facteurs sociodémographiques et de morbidité associés à la dépression chez les patients atteints de sarcoïdose et ont signalé une prévalence de la dépression pouvant atteindre 60 %. Le sexe féminin, le faible revenu, la diminution de l'accès aux soins médicaux, la dyspnée à l'effort et le nombre de systèmes impliqués étaient associés à la dépression.

Klonoff et Kleinhenz ont évalué l'anxiété, la dépression, le stress de la vie et les symptômes d' agoraphobie et/ou de trouble panique chez dix-sept patients atteints de sarcoïdose et ont trouvé une relation entre les troubles anxieux et l'altération de la fonction pulmonaire, soulignant ainsi les avantages potentiels du traitement de fond des troubles anxieux en tant que traitement d'appoint pour les patients atteints de sarcoïdose [409].

Yamada et ses collègues [410] ont évalué l'influence des événements stressants de la vie sur l'apparition de la sarcoïdose et ont constaté que l'ampleur des événements stressants de la vie était significativement plus élevée chez les patients atteints de sarcoïdose que chez les témoins sains. De plus, la capacité à faire face au stress s'est avérée inférieure chez les patients atteints de sarcoïdose par rapport à celle des groupes témoins.

Une étude [411] faite sur des données recueillies auprès de 80 patients ambulatoires consécutifs atteints de sarcoïdose se présentant au Centre de sarcoïdose de la Division des maladies respiratoires de l'Université de Sienna, en Italie. Ils ont montré que 25 % des sujets répondaient aux critères du trouble dépressif majeur, 6,3 % du trouble panique, 6,3 % du trouble bipolaire, 5 % du trouble d'anxiété généralisée et 1,3 % du trouble obsessionnel compulsif [411].

10) SEP

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante qui peut endommager les neurones du cerveau et de la moelle épinière et est associée à plusieurs troubles psychiatriques.

Une méta-analyse[412] a inclus 118 études a objectivé une association des troubles psychiatriques chez les patients atteints des troubles psychiatrique avec une prévalence de l'anxiété à 21,9 %, 14,8 % pour l'abus d'alcool, 5,83 % pour le trouble bipolaire, 23,7 % pour la dépression, 2,5 % pour la toxicomanie et 4,3 % pour la psychose.

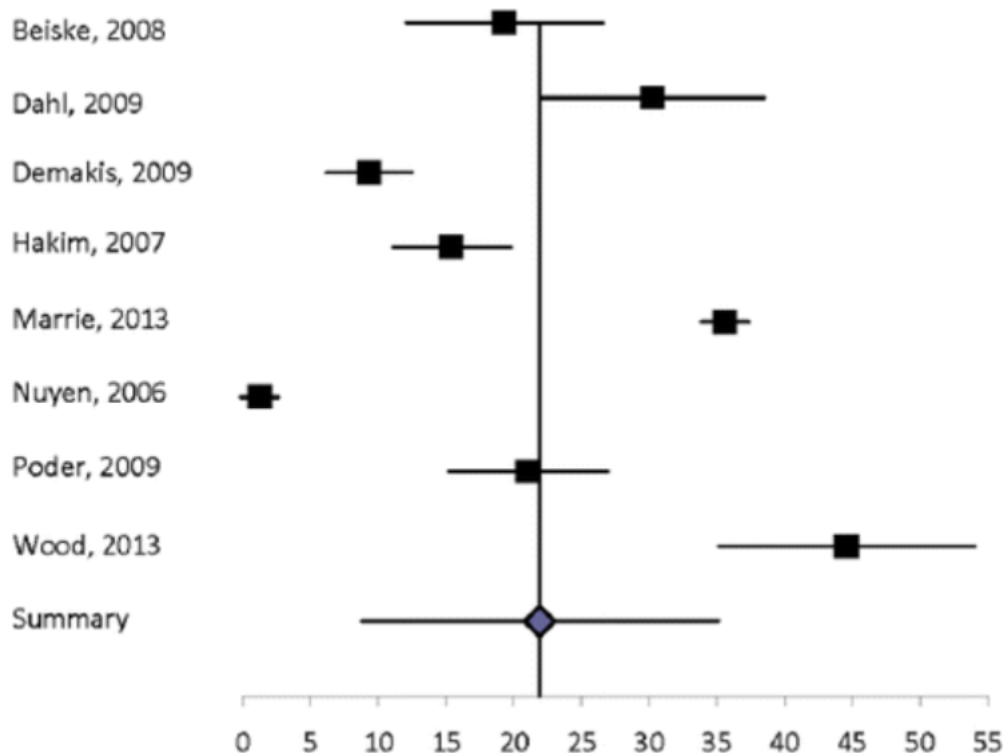


Figure 34: La prévalence de l'anxiété dans la sclérose en plaques dans des études basées sur la population.

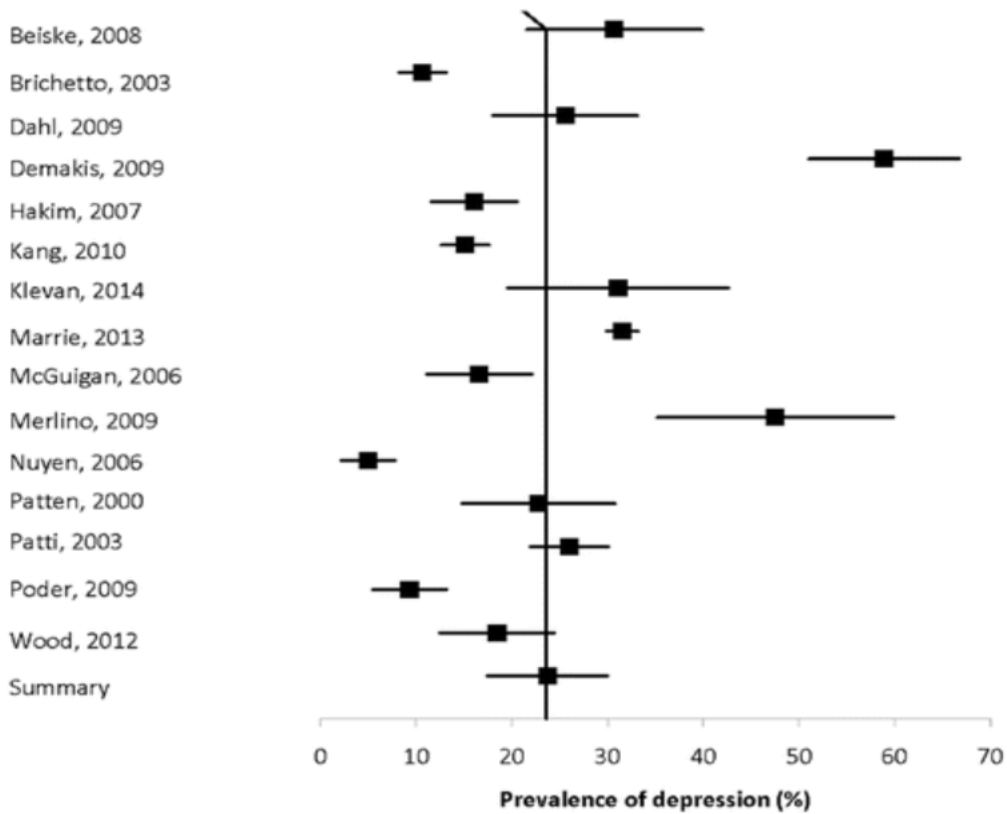


Figure 35: la prévalence de la dépression dans la sclérose en plaques dans des études basées sur la population.

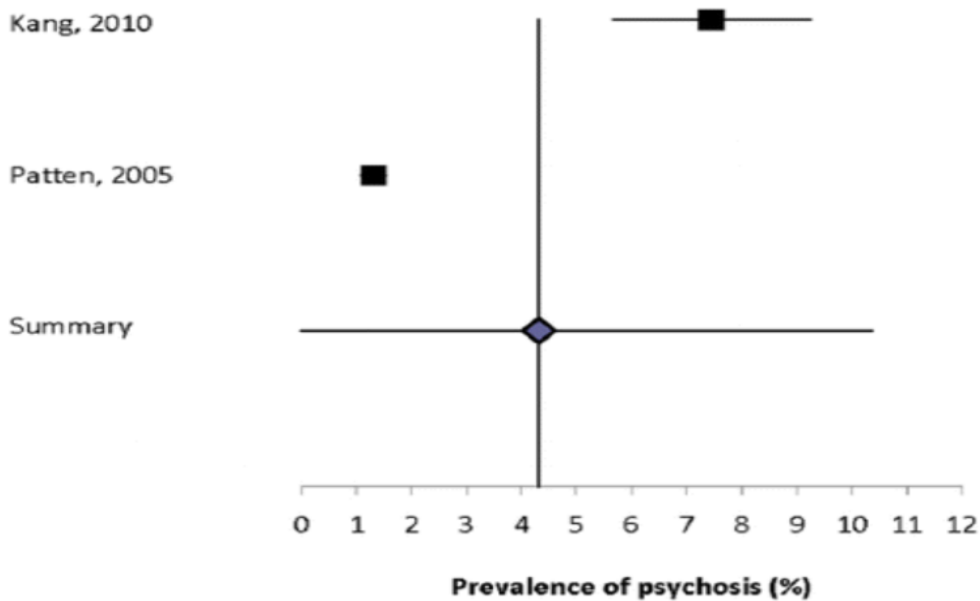


Figure 36. La prévalence de la dépression dans la sclérose en plaques dans des études basées sur la population.

La comorbidité psychiatrique est reconnue depuis longtemps comme une préoccupation dans la population atteinte de SEP. Cette revue systématique[412] confirme que la comorbidité psychiatrique est courante dans la population SEP, et que cela est particulièrement vrai pour la dépression et l'anxiété, qui affectent chacune plus de 20 % de la population. Ils ont identifié près de deux fois plus d'études portant sur la dépression que sur l'anxiété, et beaucoup moins d'études consacrées à d'autres comorbidités telles que le trouble bipolaire ou l'usage problématique d'alcool, malgré leur importance clinique potentielle. La prévalence de la comorbidité psychiatrique est élevée même au moment du diagnostic de SEP et augmente au cours de la maladie. De plus, la dépression, l'anxiété, et le trouble bipolaire survient beaucoup plus souvent dans la population atteinte de SEP que dans la population générale, même dans les études tenant compte dans une certaine mesure du statut socio-économique (en grande partie en tenant compte de l'éducation)

Une autre étude [413] publié en 2021 a examiné l'association entre la SEP et le risque de troubles psychiatriques, il a montré que la SEP [413] était associée à la dépression, l'anxiété, le trouble bipolaire, les troubles du sommeil, la schizophrénie, le trouble schizophréniforme et d'autres troubles psychotiques (RR ajusté : 12,464, 4,650, 6,987, 9,103, 2,552, 2,600, 2,441 et 2,574, respectivement ; tous $p < 0,001$)

Tableau 11:L'association des troubles psychiatriques avec la SEP

Sensitivity Analysis	MS (with vs without)	(N in the MS Patients)	No Competing Risk in the Model				Competing Risk in the Model			
			Adjusted HR	95% CI	95% CI	P	Adjusted SHR	95% CI	95% CI	P
	Psychiatric Diagnoses									
Overall	Overall	531	5.063	4.447	5.870	<0.001	5.044	4.448	5.870	<0.001
	Depression	55	12.512	11.027	14.082	<0.001	12.464	11.030	14.082	<0.001
	Anxiety	447	4.663	4.114	5.254	<0.001	4.650	4.115	5.254	<0.001
	Bipolar	5	7.014	6.182	7.894	<0.001	6.987	6.184	7.894	<0.001
	Sleep disorders	38	9.139	8.054	10.285	<0.001	9.102	8.056	10.235	<0.001
	Psychotic disorders	7	2.562	2.258	2.883	<0.001	2.552	2.258	2.883	<0.001
	Schizophrenia	1	2.605	2.321	3.031	<0.001	2.600	2.309	3.021	<0.001
	Schizophreniform disorder	2	2.520	2.175	2.881	<0.001	2.441	2.196	2.914	<0.001
	Other psychotic disorders	4	2.583	2.285	3.008	<0.001	2.574	2.270	3.003	<0.001
	Substance-related disorders	2	0.580	0.331	1.676	0.278	0.578	0.365	1.679	0.206
	Alcohol use disorders	2	0.841	0.522	1.050	0.124	0.838	0.625	1.030	0.062
Other drug use disorders	0	0	–	–	0.902	0	–	–	0.978	
First year diagnoses excluded	Overall	269	3.334	2.927	3.865	<0.001	3.320	2.928	3.865	<0.001
	Depression	28	7.903	6.969	8.899	<0.001	7.877	6.971	8.899	<0.001
	Anxiety	228	3.099	2.730	3.487	<0.001	3.086	2.731	3.487	<0.001
	Bipolar	4	9.037	7.965	10.171	<0.001	9.002	7.966	10.171	<0.001
	Sleep disorders	17	4.955	4.367	5.578	<0.001	4.936	4.368	5.573	<0.001
	Psychotic disorders	5	2.259	1.991	2.542	<0.001	2.250	1.991	2.542	<0.001
	Schizophrenia	1	2.404	2.022	2.798	<0.001	2.363	2.015	2.743	<0.001
	Schizophreniform disorder	1	0	–	–	0.971	0	–	–	0.936
	Other psychotic disorders	3	2.259	1.993	2.619	<0.001	2.234	1.970	2.588	<0.001
	Substance-related disorders	2	0.822	0.614	1.036	0.226	0.818	0.704	1.023	0.217
	Alcohol use disorders	2	1.130	0.995	1.272	0.238	1.125	0.996	1.273	0.279
Other drug use disorders	0	0	–	–	0.897	0	–	–	0.942	
First 5 years diagnoses excluded	Overall	62	2.792	2.451	3.236	<0.001	2.780	2.452	3.235	<0.001
	Depression	5	4.407	3.884	4.959	<0.001	4.389	3.885	4.959	<0.001
	Anxiety	50	2.442	2.152	2.748	<0.001	2.432	2.153	2.743	<0.001
	Bipolar	1	6.463	5.696	7.274	<0.001	6.438	5.697	7.274	<0.001
	Sleep disorders	6	5.283	4.660	5.951	<0.001	5.268	4.661	5.951	<0.001
	Psychotic disorders	1	1.763	1.553	1.983	<0.001	1.756	1.554	1.983	<0.001
	Schizophrenia	0	0	–	–	0.972	0	–	–	0.933
	Schizophreniform disorder	0	0	–	–	0.906	0	–	–	0.939
	Other psychotic disorders	1	1.755	1.505	2.062	<0.001	1.727	1.435	2.000	<0.001
	Substance-related disorders	0	0	–	–	0.796	0	–	–	0.753
	Alcohol use disorders	0	0	–	–	0.837	0	–	–	0.832
Other drug use disorders	0	0	–	–	0.955	0	–	–	0.978	

L'association de la comorbidité psychiatrique et de la SEP peut refléter plusieurs facteurs. Premièrement, dans la population générale, des relations bidirectionnelles existent entre la dépression, l'anxiété et la fonction immunitaire[414], [415]. dépression, par exemple, peut survenir en réponse à des changements immunologiques et inflammatoires[414] Deuxièmement, les anomalies cérébrales structurales mesurées

par l'atrophie cérébrale et les lésions cérébrales sont associées à la dépression dans la SEP[416], [417]. Chez certains patients, la psychose a été attribuée à des lésions cérébrales dans le lobe temporal[418]. Troisièmement, la dépression ou l'anxiété peuvent constituer une réponse générale à une maladie chronique. Quatrièmement, les thérapies modificatrices de la maladie et symptomatiques utilisées pour gérer la SEP peuvent provoquer une dépression ou de l'anxiété. Par exemple, les corticostéroïdes peuvent provoquer une dépression, une manie ou une psychose transitoires[419],[420], tandis que les essais pivots sur l'interféron-bêta pour la SEP ont soulevé des inquiétudes au sujet de cette thérapie causant la dépression. [416] Enfin, les facteurs de risque psychosociaux jouent également un rôle dans la comorbidité psychiatrique de la SEP, et certains de ces facteurs peuvent également être associés à la SEP[421].

11) LA THROMBOCYTOPENIE IMMUNITAIRE (PTI)

La thrombocytopénie immunitaire (PTI), caractérisée par une diminution acquise des plaquettes sanguines périphériques et la suppression de la production de plaquettes, est associée à certains symptômes tels que des ecchymoses spontanées, des saignements des muqueuses, des épistaxis, ou à des événements hémorragiques graves voire mortels et à une hémorragie intracrânienne[422],[423]. Selon les estimations actuelles, la prévalence du PTI chez les enfants est d'environ 4 à 6 cas pour 100 000 par an[424].

Des rapports récents montrent que pour les personnes diagnostiquées comme PTI chronique, environ 50 % des enfants guérissent spontanément en 5 ans et quelques-uns peuvent prendre plus d'années[425]. Les familles d'enfants PTI doivent faire face à des soucis incessants de saignement, à la peur des procédures invasives (comme les tests sanguins, la ponction de moelle osseuse et la thérapie intraveineuse) et au risque de splénectomie, ce qui affectera évidemment leur qualité de vie[426],[427]. De plus, les restrictions d'hygiène de vie et les effets secondaires de la corticothérapie, les plus graves comme la nécrose avasculaire, pourraient même l'aggraver [427].

L'impact du purpura thrombopénique immunologique chronique (PTI) sur la santé psychologique et la qualité de vie est évident chez les enfants et les adolescents. Une étude [428] a pour objectif décrire les troubles psychologiques et évaluer la qualité de vie des enfants atteints de PTI chronique et de comparer leurs résultats avec ceux de leurs pairs en bonne santé. Cette étude [428] a été réalisée dans un hôpital affilié à une université de soins tertiaires pendant une période allant de novembre 2015 à avril 2018. Ils ont recruté 119 enfants atteints de PTI chronique et comparé à 220 pairs en bonne santé.

Les scores de toutes les sous-échelles de Peds QL 4.0 ont été significativement diminués dans le groupe de patients par rapport à leurs pairs en bonne santé ($P < 0,001$).

Le trouble anxieux général et les troubles oppositionnels avec provocation étaient les troubles psychiatriques les plus fréquents chez les enfants atteints de PTI chronique. La qualité de vie des enfants atteints de PTI chronique est nettement altérée avec l'apparition d'un spectre variable de troubles psychiatriques parmi les patients étudiés[428].

12) LE VITILIGO

Le vitiligo est une affection dermatologique chronique idiopathique, acquise, caractérisée par une hypopigmentation ou une dépigmentation de la peau et des muqueuses. La peau étant la couche la plus externe du corps et étant exposée à l'environnement, son apparence influence grandement l'image corporelle et l'estime de soi [429], [430]. Elle affecte 1 à 2 % de la population mondiale[431]. Il existe une possibilité de développement de vitiligo en raison d'un stress psychologique accru qui augmente le niveau d'hormones neuroendocrines qui activent le système immunitaire et augmentent ensuite le niveau de neuropeptides. Ces changements physiopathologiques peuvent être les facteurs déclencheurs ou précipitants de la pathogenèse du vitiligo. Le sentiment d'être stigmatisé ou d'être différent des autres est une réaction courante et peut affecter le comportement interpersonnel et social d'un individu[432]. La nature chronique et l'évolution imprévisible de la maladie, ainsi que l'absence de traitement efficace uniforme, peuvent être une cause de stress, d'anxiété, de dépression et de frustration. Elle influence la façon dont nous sommes perçus par les autres et peut affecter la vie sociale et conjugale. La maladie peut provoquer des émotions négatives telles que la honte ou la gêne, l'anxiété, manque de confiance, et même des maladies psychiatriques telles que la dépression. Environ 75 % des patients atteints de vitiligo souffrent de troubles psychologiques[433]. Papadopoulos *et al* .[434] ont montré que le conseil peut aider à améliorer l'image corporelle, l'estime de soi et la qualité de vie (QoL) des patients atteints de vitiligo. À l'heure actuelle, le domaine de la psychodermatologie s'est enrichi davantage en raison de notre intérêt et de notre compréhension accrus de la relation entre les maladies de la peau et divers facteurs psychologiques[435].

En fonction des données disponibles provenant de différents travaux de recherche et de discussions ciblées avec des patients et des cliniciens qui soignent des patients atteints de maladies de la peau, Chren *et al* . [436] Construit un cadre conceptuel pour les effets subjectifs des maladies de la peau sur la qualité de vie (QdV) des patients [figure 38].

Ces effets ont deux grands domaines : psychosocial et physique. Dans ces domaines, ils ont identifié cinq dimensions : les effets psychosociaux qui étaient cognitifs, sociaux ou émotionnels et les effets physiques qui étaient liés à l'inconfort physique ou aux limitations des fonctions physiques. Dans la dimension émotionnelle, ils incluaient les sous-dimensions de la dépression, de la peur, de l'embarras et de la colère[436]. Il existe de nombreuses études évaluant la qualité de vie des patients atteints de vitiligo en Inde et à l'étranger. Cependant, il existe peu d'études comparant la prévalence et le degré d'altération de la qualité de vie chez les patients souffrant de vitiligo et chez les personnes par ailleurs en bonne santé fréquentant le service ambulatoire de dermatologie.

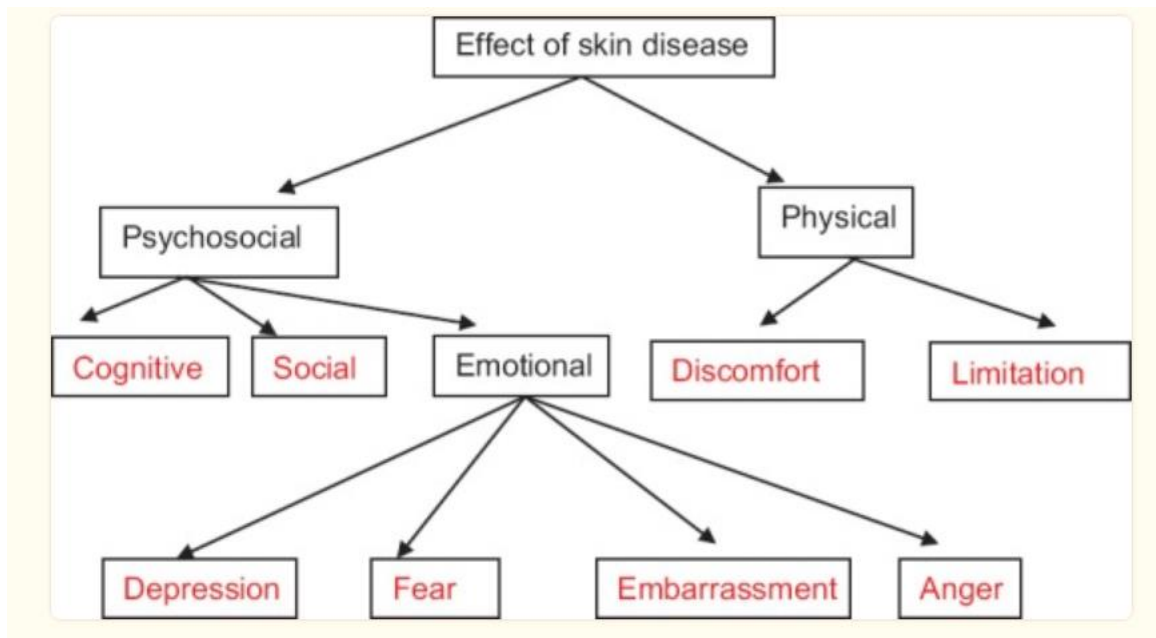


Figure 37: Cadre conceptuel des effets des maladies cutanées sur la qualité de vie des patients. Cette hypothèse était basée sur une revue de la littérature et des entretiens dirigés avec les patients atteints de maladies de la peau et les cliniciens qui les soignent. Les constructions incluses dans Skindex sont marquées de couleur rouge

Une étude[432] a été entreprise pour évaluer et analyser la morbidité psychiatrique chez les patients en recherche de traitement du vitiligo avec celle des patients souffrant d'autres troubles cutanés et pour évaluer la morbidité dans les huit dimensions des aspects psychosociaux et physiques voire figure, ils ont montré que Le vitiligo acral avait une association maximale avec la morbidité psychiatrique (86,67 %), suivi du vitiligo vulgaire (68 %), du vitiligo muqueux (62,5 %) et d'autres. Selon le skindex, la morbidité psychiatrique la plus courante chez les patients atteints de vitiligo était la dépression (62,29 %), suivie de la gêne (55,73 %), des problèmes sociaux (54,09 %), des troubles cognitifs (50,81 %), des limitations physiques (47,54 %), de l'inconfort (40,98 %), la colère (36,06 %) et la peur (24,59 %). La différence de score Skindex qui marquait la morbidité psychiatrique entre les groupes cas et témoins était statistiquement significative pour la dépression, l'inconfort, les problèmes sociaux, les troubles cognitifs, la gêne ($P < 0,0001$) et limitation physique ($P = 0,0044$).

Tableau 12: Comparaison de différentes morbidités psychiatriques chez les patients atteints de vitiligo et les témoins

Parameters	Case (n=61), n (%)	Control (n=61), n (%)	P
Depression	38 (62.29)	4 (6.65)	<0.0001
Embarrassment	34 (55.73)	7 (11.47)	<0.0001
Social problem	33 (54.09)	1 (1.63)	<0.0001
Cognitive	31 (50.81)	7 (11.47)	<0.0001
Physical limitation	29 (47.54)	14 (22.95)	0.0080
Discomfort	25 (40.98)	2 (3.27)	<0.0001
Anger	22 (36.06)	13 (21.31)	0.1093
Fear	15 (24.59)	7 (11.47)	0.1279

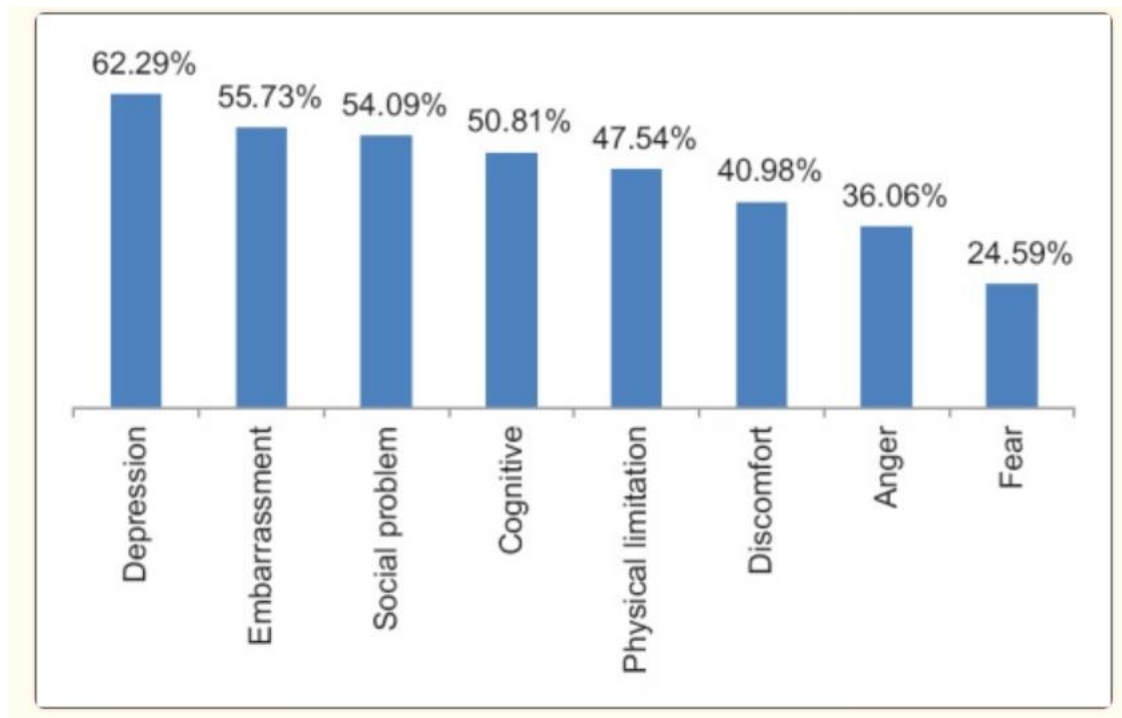


Figure 38: Morbidité psychiatrique chez les patients atteints de vitiligo

L'association entre le vitiligo et les manifestation psychiatrique peut s'expliqué comme ceci; premièrement Le vitiligo est considéré comme un problème esthétique, elle affecte le bien-être émotionnel et psychologique d'un individu[437], et elle présente des conséquences majeures sur la vie du patient[438]. Deuxièmement, La relation entre la peau et le cerveau est basée à la fois sur le fait qu'ils proviennent de la même structure ectodermique et qu'ils sont sous l'influence des mêmes hormones et neurotransmetteurs[437].



Conclusion

Les nouvelles recherches et connaissances sur l'implication potentielle des processus inflammatoires dans les troubles psychiatriques et les associations fréquemment trouvées entre les maladies auto-immunes et les troubles psychiatriques peuvent expliquer l'importance de l'immuno-psychiatrie comme un nouveau domaine d'études et de recherches .

Des réactions auto-immunes avec activation de composants immunitaires et production de auto-anticorps peuvent induire un large spectre de symptômes psychiatriques. Cependant, l'identification d'un sous-groupe de patients présentant ces anomalies immunologiques pourrait permettre des stratégies de médecine de précision où un traitement basé sur des immunomodulateurs pourrait éventuellement améliorer les symptômes psychiatriques.

Se concentrer sur l'association entre l'auto-immunité et les troubles psychiatriques, quelle que soit l'étiologie, est important, non seulement pour les chercheurs mais aussi pour les patients atteints des troubles psychiatriques surtout les patients atteints de schizophrénie qui pourraient avoir du mal à signaler les symptômes somatiques, il est important que les cliniciens soient conscients d'une prévalence accrue de maladies auto-immunes dans ce groupe.

Une connaissance de cette comorbidité est donc d'une importance capitale, d'autres études sont nécessaires afin de mettre en place un protocole thérapeutique bien codifié pour mieux prendre en charge ces patients et pour améliorer ses symptômes somatiques et psychiatriques



Resume

RESUME

Titre : les troubles psychiatriques comorbide aux maladies auto-immunes

Auteur : STATI Soukaina

Mots-clés : Troubles psychiatriques-Maladies auto-immunes

Introduction : Les preuves épidémiologiques et biologiques suggèrent que les maladies auto-immunes et les troubles psychiatriques sont comorbides en raison de vrais mécanismes étiologiques, des nouvelles preuves mettent en évidence l'importance du dysfonctionnement immunitaire dans les troubles psychiatriques, ainsi cette comorbidité soulève des problèmes de diagnostic, de pronostic et de choix thérapeutique.

Objectifs : étudier le profil socio-démographique des patients présentant cette comorbidité, évaluer les motifs d'admission, la durée d'hospitalisation, et les principales associations psychiatriques avec les maladies auto-immunes.

Méthodologie : une étude transversale rétrospective sur les dossiers médicaux des patients atteints d'une maladie psychiatrique comorbide à une maladie auto-immune ayant été hospitalisé à l'hôpital psychiatrique universitaire ar-Razi de Salé entre janvier 2014 et décembre 2021.

Résultats : 46 patients sont inclus dans notre étude, la médiane d'âge était 42.5 [30.5, 56.8]ans, 69.6% étaient de sexe féminin, 41.3% étaient des célibataires, 93.5% vivaient en famille, 63% avaient un niveau socio-économique moyen. 43,5% des patients avaient des antécédents médicaux, 37% avaient des antécédents familiaux des troubles psychiatriques, 43,5% avaient des antécédents d'usage problématique de substance, 93.5% présentaient une hospitalisation à la demande d'un tiers, le principale motif d'admissions était le syndrome dépressif(50%), les diagnostics psychiatriques trouvés étaient 41.4% une dépression unipolaire, 32.7% une schizophrénie, 12.9% Trouble schizo-affectif, 10.8 % un trouble bipolaire et 2.2% un trouble anxieux généralisé. La médiane de la durée d'évolution de la maladie psychiatrique était 10[3 ;20] ans, la maladie auto-immune la plus fréquente était le diabète insulino-dépendant 45.7%, suivie par les MICI 11%, Behçet 11%, PR 8.7%, la médiane de la durée d'évolution de la maladie auto-immunes été de 10[3 ;20].

Conclusion : la comorbidité des maladies auto-immunes et les troubles psychiatriques suggère l'existence des mécanismes étiopathogéniques commune, la gestion de cette comorbidité impose une collaboration multidisciplinaire et l'implication d'un traitement immunomodulateur qui sera une future solution pour mieux prendre en charge ces deux pathologies.

ABSTRACT

Title: psychiatric disorders comorbid with autoimmune diseases

Author : STATI Soukaina

Keywords: Psychiatric disorders-Auto-immune diseases

Introduction: Epidemiological and biological evidence suggests that autoimmune diseases and psychiatric disorders are comorbid as a result of true etiological mechanisms, new evidence highlights the importance of immune dysfunction in psychiatric disorders, thus this comorbidity raises problems of diagnosis, prognosis and therapeutic choice.

Aims: study the socio-demographic profile of patients with this comorbidity, evaluate the reasons for admission, length of hospitalization, and the main psychiatric associations with autoimmune diseases.

Methodology: A retrospective cross-sectional study of the medical records of patients with psychiatric illnesses comorbid with autoimmune diseases who were hospitalized at ar-Razi University Psychiatric Hospital in Salé between January 2014 and December 2021.

Results: 46 patients were included in our study, the median age was 42.5 [30.5, 56.8] years, 69.6% were female, 41.3% were single, 93.5% lived in a family, 63% had an intermediate socioeconomic level. 43.5% of the patients had a medical history, 37% had a family history of psychiatric disorders, 43.5% had a history of problematic substance use, 93.5% had a hospitalization at the request of a third party, the main reason for admission was depressive syndrome (50%), the median duration of the psychiatric illness was 10[3;20] years, the psychiatric diagnoses found were 41.4% unipolar depression, 32.7% schizophrenia, 12.9% schizoaffective disorder, 10.8% bipolar disorder and 2.2% generalized anxiety disorder. The most common autoimmune disease was insulin-dependent diabetes 45.7%, followed by IBD 11%, Behçet 11%, PR 8.7%, the median duration of autoimmune disease was 10[3;20].

Conclusion: The comorbidity of autoimmune disease and psychiatric disorders suggests the existence of common etiopathogenic mechanisms, the management of this comorbidity imposes a multidisciplinary collaboration and the involvement of an immunomodulatory treatment which would be a future solution to better manage these two pathologies.

ملخص

العنوان: الاضطرابات النفسية المصاحبة لأمراض المناعة الذاتية

المؤلف : سكينه الستاتي

الكلمات المفتاحية: الاضطرابات النفسية - أمراض المناعة الذاتية

مقدمة: تشير الدلائل الوبائية والبيولوجية وجود آليات مشتركة بين الأمراض المناعية الذاتية والاضطرابات النفسية، وتسلط الدلائل الجديدة الضوء على أهمية الخلل المناعي المصاحب للاضطرابات النفسية، ومنه صعوبة تشخيص، والاختيار العلاج المناسب لهذا الاعتلال المشترك

الأهداف: دراسة الملامح الاجتماعية والديموغرافية للمرضى المصابين بهذا الاعتلال المشترك، وتقييم أسباب ومدى الاستشفاء، والارتباطات النفسية الرئيسية بأمراض المناعة الذاتية المنهجية: دراسة مقطعية بأثر رجعي للسجلات الطبية للمرضى المصابين بمرض نفسي مصاحب لأمراض المناعة الذاتية والذين تم استقبالهم في مستشفى النفسي الجامعي الرازي في سلا بين يناير 2014 وديسمبر 2021

النتائج: تم تضمين 46 مريضاً في دراستنا، متوسط عمر المرضى هو 42.5 [30.5، 56.8] سنة، 69.6% منهم اناث، 41.3% غير متزوجين، 93.5% يعيشون مع أسرة ، 63% يتوفرون على مستوى اقتصادي متوسط. 43.5% من المرضى لديهم تاريخ طبي، و 37% لديهم تاريخ عائلي من الاضطرابات النفسية، و 43.5% لديهم سلوكيات ادمانية، و 93.5% تلقوا العلاج في المستشفى بناءً على طلب العائلة ، 50% منهم يعانون من الاكتئاب ، التشخيصات النفسية التي وجدت هي 41.4% اكتئاب أحادي القطب ، 32.7% فصام ، 12.9% اضطراب فصامي عاطفي ، 10.8% اضطراب ثنائي القطب و 2.2% اضطراب قلق عام. متوسط مدة المرض النفسي هو 10 [3 ؛ 20] عامًا أكثر أمراض المناعة الذاتية شيوعاً هو مرض السكري المعتمد على الأنسولين بنسبة 45.7% ، يليه مرض التهاب الأمعاء بنسبة 11% ، وبهجت 11% ، و 8.7% التهاب المفصل الروماتويدي ، متوسط مدة الامراض المناعية الذاتية هو 10 [3 ؛ 20]

الخلاصة: الاعتلال المشترك لأمراض المناعة الذاتية و الاضطرابات النفسية يشير إلى وجود آليات و مسببات مشتركة ، وتفرض إدارة هذا المرض المشترك تعاوناً متعدد التخصصات عن طريق تضمين علاج المناعاتي الذي سيكون حلاً مستقبلياً لإدارة هذين المرضين بشكل أفضل



Bibliographie

- [1] « Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis: A Meta-analysis », *Biological Psychiatry*, vol. 85, n° 1, p. 35-48, janv. 2019, doi: 10.1016/j.biopsych.2018.06.016.
- [2] « World Psychiatry - 2021 - Marrie - Psychiatric comorbidity in immune-mediated inflammatory diseases.pdf ».
- [3] R. A. Marrie *et al.*, « Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease », *Epidemiol Psychiatr Sci*, vol. 28, n° 03, p. 333-342, juin 2019, doi: 10.1017/S2045796017000579.
- [4] R. A. Marrie *et al.*, « Performance of administrative case definitions for depression and anxiety in inflammatory bowel disease », *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 89, p. 107-113, oct. 2016, doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.08.014.
- [5] C. Mok, E. Lok, et E. Cheung, « Concurrent psychiatric disorders are associated with significantly poorer quality of life in patients with rheumatoid arthritis », *Scandinavian Journal of Rheumatology*, vol. 41, n° 4, p. 253-259, août 2012, doi: 10.3109/03009742.2012.664648.
- [6] R. A. Marrie *et al.*, « Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis », *Neurology*, vol. 85, n° 3, p. 240-247, juill. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001718.
- [7] H. Hoang, B. Laursen, E. N. Stenager, et E. Stenager, « Psychiatric co-morbidity in multiple sclerosis: The risk of depression and anxiety before and after MS diagnosis », *Mult Scler*, vol. 22, n° 3, p. 347-353, mars 2016, doi: 10.1177/1352458515588973.
- [8] J. R. Walker *et al.*, « The Manitoba IBD Cohort Study: A Population-Based Study of the Prevalence of Lifetime and 12-Month Anxiety and Mood Disorders », *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 103, n° 8, p. 1989-1997, août 2008, doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01980.x.
- [9] A. D. Frolkis *et al.*, « Depression increases the risk of inflammatory bowel disease, which may be mitigated by the use of antidepressants in the treatment of depression », *Gut*, vol. 68, n° 9, p. 1606-1612, sept. 2019, doi: 10.1136/gutjnl-2018-317182.
- [10] K. Pape, R. Tamouza, M. Leboyer, et F. Zipp, « Immunoneuropsychiatry — novel perspectives on brain disorders », *Nat Rev Neurol*, vol. 15, n° 6, p. 317-328, juin 2019, doi: 10.1038/s41582-019-0174-4.
- [11] L. D. Picker, « A DIFFERENT STATE OF MIND », p. 197.
- [12] C. L. Raison *et al.*, « A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor Antagonist Infliximab for Treatment-Resistant Depression: The Role of Baseline Inflammatory Biomarkers », *JAMA Psychiatry*, vol. 70, n° 1, p. 31, janv. 2013, doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4.
- [13] M. Nitta *et al.*, « Adjunctive Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Schizophrenia: A Meta-analytic Investigation of Randomized Controlled Trials », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 39, n° 6, p. 1230-1241, nov. 2013, doi: 10.1093/schbul/sbt070.
- [14] K. Oya, T. Kishi, et N. Iwata, « Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: MINOCYCLINE FOR SCHIZOPHRENIA », *Hum. Psychopharmacol*

- Clin Exp*, vol. 29, n° 5, p. 483-491, sept. 2014, doi: 10.1002/hup.2426.
- [15] M. Solmi *et al.*, « Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of minocycline in schizophrenia », *CNS Spectr.*, vol. 22, n° 5, p. 415-426, oct. 2017, doi: 10.1017/S1092852916000638.
- [16] I. E. Sommer, R. van Westrhenen, M. J. H. Begemann, L. D. de Witte, S. Leucht, et R. S. Kahn, « Efficacy of Anti-inflammatory Agents to Improve Symptoms in Patients With Schizophrenia: An Update », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 40, n° 1, p. 181-191, janv. 2014, doi: 10.1093/schbul/sbt139.
- [17] I. E. Sommer, L. D. de Witte, M. Begemann, et R. S. Kahn, « 14:45 NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN SCHIZOPHRENIA: READY FOR PRACTICE OR A GOOD START? A META-ANALYSIS », *Schizophrenia Research*, vol. 136, p. S76, avr. 2012, doi: 10.1016/S0920-9964(12)70276-1.
- [18] Y.-Q. Xiang *et al.*, « Adjunctive minocycline for schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials », *European Neuropsychopharmacology*, vol. 27, n° 1, p. 8-18, janv. 2017, doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.11.012.
- [19] W. Zheng *et al.*, « Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 92, p. 139-146, sept. 2017, doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.04.004.
- [20] Q. Wang, C. Yang, J. Gelernter, et H. Zhao, « Pervasive pleiotropy between psychiatric disorders and immune disorders revealed by integrative analysis of multiple GWAS », *Hum Genet*, vol. 134, n° 11-12, p. 1195-1209, nov. 2015, doi: 10.1007/s00439-015-1596-8.
- [21] G. S. Shields, C. M. Spahr, et G. M. Slavich, « Psychosocial Interventions and Immune System Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials », *JAMA Psychiatry*, vol. 77, n° 10, p. 1031, oct. 2020, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0431.
- [22] M.-A. Crocq et J.-D. Guelfi, *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2015.
- [23] D. W. Volk, A. K. Jenkins, P. A. Lidstone, et D. A. Lewis, « Chapter 38 - Schizophrenia », in *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Sixth Edition)*, R. N. Rosenberg et J. M. Pascual, Éd. Academic Press, 2020, p. 653-662. doi: 10.1016/B978-0-12-813866-3.00038-2.
- [24] J. C. Simeone, A. J. Ward, P. Rotella, J. Collins, et R. Windisch, « An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review », *BMC Psychiatry*, vol. 15, p. 193, août 2015, doi: 10.1186/s12888-015-0578-7.
- [25] B. G. Druss, L. Chwastiak, J. Kern, J. J. Parks, M. C. Ward, et L. E. Raney, « Psychiatry's Role in Improving the Physical Health of Patients With Serious Mental Illness: A Report From the American Psychiatric Association », *PS*, vol. 69, n° 3, p. 254-256, mars 2018, doi: 10.1176/appi.ps.201700359.
- [26] J.-C. Marche *et al.*, « Prevalence of severe cardiovascular disease in patients with schizophrenia », *L'Encéphale*, vol. 48, n° 2, p. 125-131, avr. 2022, doi: 10.1016/j.encep.2021.02.008.
- [27] R. Jeppesen et M. E. Benros, « Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders », *Front Psychiatry*, vol. 10, p. 131, mars 2019, doi: 10.3389/fpsy.2019.00131.

- [28] A. T. Kopylov *et al.*, « Convolutional neural network in proteomics and metabolomics for determination of comorbidity between cancer and schizophrenia », *Journal of Biomedical Informatics*, vol. 122, p. 103890, oct. 2021, doi: 10.1016/j.jbi.2021.103890.
- [29] « Structural and Functional Brain Abnormalities in Schizophrenia - Katherine H. Karlsgodt, Daqiang Sun, Tyrone D. Cannon, 2010 ». <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0963721410377601> (consulté le 20 juin 2022).
- [30] « Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci | Nature ». <https://www.nature.com/articles/nature13595> (consulté le 20 juin 2022).
- [31] D. Stellwagen et R. C. Malenka, « Synaptic scaling mediated by glial TNF-alpha », *Nature*, vol. 440, n° 7087, p. 1054-1059, avr. 2006, doi: 10.1038/nature04671.
- [32] R. Yirmiya et I. Goshen, « Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis », *Brain Behav Immun*, vol. 25, n° 2, p. 181-213, févr. 2011, doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.015.
- [33] B. E. Deverman et P. H. Patterson, « Cytokines and CNS development », *Neuron*, vol. 64, n° 1, p. 61-78, oct. 2009, doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.002.
- [34] B. M. Elmer et A. K. McAllister, « Major histocompatibility complex class I proteins in brain development and plasticity », *Trends Neurosci*, vol. 35, n° 11, p. 660-670, nov. 2012, doi: 10.1016/j.tins.2012.08.001.
- [35] R. Uptegrove, N. Manzanares-Teson, et N. M. Barnes, « Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis », *Schizophrenia Research*, vol. 155, n° 1, p. 101-108, mai 2014, doi: 10.1016/j.schres.2014.03.005.
- [36] « Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis | Schizophrenia Bulletin | Oxford Academic ». <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/45/5/1120/5164363> (consulté le 20 juin 2022).
- [37] H. K. Hughes et P. Ashwood, « Overlapping evidence of innate immune dysfunction in psychotic and affective disorders », *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, vol. 2, p. 100038, févr. 2020, doi: 10.1016/j.bbih.2020.100038.
- [38] T. A. Lesh *et al.*, « Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms », *J Neuroinflammation*, vol. 15, n° 1, p. 165, mai 2018, doi: 10.1186/s12974-018-1197-2.
- [39] K. A. Chase, J. J. Cone, C. Rosen, et R. P. Sharma, « The value of interleukin 6 as a peripheral diagnostic marker in schizophrenia », *BMC Psychiatry*, vol. 16, n° 1, p. 152, mai 2016, doi: 10.1186/s12888-016-0866-x.
- [40] D. Frydecka *et al.*, « Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation », *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 265, n° 6, p. 449-459, sept. 2015, doi: 10.1007/s00406-014-0533-5.
- [41] « Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-014-0533-5> (consulté le 20 juin 2022).

- [42] D. R. Goldsmith et M. H. Rapaport, « Inflammation and Negative Symptoms of Schizophrenia: Implications for Reward Processing and Motivational Deficits », *Frontiers in Psychiatry*, vol. 11, 2020, Consulté le: 20 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2020.00046>
- [43] D. R. Goldsmith, E. Haroon, A. H. Miller, G. P. Strauss, P. F. Buckley, et B. J. Miller, « TNF- α and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia », *Schizophrenia Research*, vol. 199, p. 281-284, sept. 2018, doi: 10.1016/j.schres.2018.02.048.
- [44] « The combined role of serotonin and interleukin-6 as biomarker for autism - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452214008744> (consulté le 20 juin 2022).
- [45] A. Dey, J. Allen, et P. A. Hankey-Giblin, « Ontogeny and Polarization of Macrophages in Inflammation: Blood Monocytes Versus Tissue Macrophages », *Frontiers in Immunology*, vol. 5, 2015, Consulté le: 20 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00683>
- [46] M. Orecchioni, Y. Ghosheh, A. B. Pramod, et K. Ley, « Corrigendum: Macrophage Polarization: Different Gene Signatures in M1(LPS+) vs. Classically and M2(LPS-) vs. Alternatively Activated Macrophages », *Frontiers in Immunology*, vol. 11, 2020, Consulté le: 20 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.00234>
- [47] « activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces | International Journal of Neuropsychopharmacology | Oxford Academic ». <https://academic.oup.com/ijnp/article/14/6/746/916243> (consulté le 20 juin 2022).
- [48] « Increased number of monocytes and plasma levels of MCP-1 and YKL-40 in first-episode psychosis - Orhan - 2018 - Acta Psychiatrica Scandinavica - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.12944> (consulté le 20 juin 2022).
- [49] M. G. Mazza, S. Lucchi, A. Rossetti, et M. Clerici, « Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review », *The World Journal of Biological Psychiatry*, vol. 21, n° 5, p. 326-338, mai 2020, doi: 10.1080/15622975.2019.1583371.
- [50] H. V. Nikkilä, K. Müller, A. Ahokas, R. Rimón, et L. C. Andersson, « Increased frequency of activated lymphocytes in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia », *Schizophrenia Research*, vol. 49, n° 1, p. 99-105, avr. 2001, doi: 10.1016/S0920-9964(99)00218-2.
- [51] V. Hughes, « Microglia: The constant gardeners », *Nature*, vol. 485, n° 7400, Art. n° 7400, mai 2012, doi: 10.1038/485570a.
- [52] « Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease | Nature Reviews Immunology ». <https://www.nature.com/articles/nri.2017.125> (consulté le 20 juin 2022).
- [53] F. Ginhoux et M. Guilliams, « Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis », *Immunity*, vol. 44, n° 3, p. 439-449, mars 2016, doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.024.

- [54] E. Gomez Perdiguero *et al.*, « Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors », *Nature*, vol. 518, n° 7540, Art. n° 7540, févr. 2015, doi: 10.1038/nature13989.
- [55] « Microglia Regulate the Number of Neural Precursor Cells in the Developing Cerebral Cortex | Journal of Neuroscience ». <https://www.jneurosci.org/content/33/10/4216.short> (consulté le 20 juin 2022).
- [56] A. Eltokhi, I. E. Janmaat, M. Genedi, B. C. M. Haarman, et I. E. C. Sommer, « Dysregulation of synaptic pruning as a possible link between intestinal microbiota dysbiosis and neuropsychiatric disorders », *Journal of Neuroscience Research*, vol. 98, n° 7, p. 1335-1369, 2020, doi: 10.1002/jnr.24616.
- [57] J. A. Smith, A. Das, S. K. Ray, et N. L. Banik, « Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases », *Brain Research Bulletin*, vol. 87, n° 1, p. 10-20, janv. 2012, doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.004.
- [58] « Microglia Control Neuronal Network Excitability via BDNF Signalling ». <https://www.hindawi.com/journals/np/2013/429815/> (consulté le 20 juin 2022).
- [59] A. Nimmerjahn, F. Kirchhoff, et F. Helmchen, « Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo », *Science*, vol. 308, n° 5726, p. 1314-1318, mai 2005, doi: 10.1126/science.1110647.
- [60] « Resting Microglia Directly Monitor the Functional State of Synapses In Vivo and Determine the Fate of Ischemic Terminals | Journal of Neuroscience ». <https://www.jneurosci.org/content/29/13/3974.short> (consulté le 20 juin 2022).
- [61] « Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia | Molecular Psychiatry ». <https://www.nature.com/articles/mp2012110> (consulté le 20 juin 2022).
- [62] C. F. M. G. van Kesteren *et al.*, « Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies », *Transl Psychiatry*, vol. 7, n° 3, Art. n° 3, mars 2017, doi: 10.1038/tp.2017.4.
- [63] S. Busse *et al.*, « Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: Further evidence for disease course-related immune alterations? », *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 26, n° 8, p. 1273-1279, nov. 2012, doi: 10.1016/j.bbi.2012.08.005.
- [64] « Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa | Physiological Reviews ». <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00039.2016> (consulté le 20 juin 2022).
- [65] « Frontiers | Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure | Cellular Neuroscience ». <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00087/full> (consulté le 20 juin 2022).
- [66] J. Y. Hong *et al.*, « Long-Term Programming of CD8 T Cell Immunity by Perinatal Exposure to Glucocorticoids », *Cell*, vol. 180, n° 5, p. 847-861.e15, mars 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.018.
- [67] L. Girshkin, S. L. Matheson, A. M. Shepherd, et M. J. Green, « Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis », *Psychoneuroendocrinology*, vol. 49, p. 187-206, nov. 2014, doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.07.013.

- [68] A. J. Bradley et T. G. Dinan, « A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality », *J Psychopharmacol*, vol. 24, n° 4 Suppl, p. 91-118, nov. 2010, doi: 10.1177/1359786810385491.
- [69] A. Halaris, A. Cantos, K. Johnson, M. Hakimi, et J. Sinacore, « Modulation of the inflammatory response benefits treatment-resistant bipolar depression: A randomized clinical trial », *Journal of Affective Disorders*, vol. 261, p. 145-152, janv. 2020, doi: 10.1016/j.jad.2019.10.021.
- [70] B. J. Miller et D. R. Goldsmith, « Inflammatory biomarkers in schizophrenia: Implications for heterogeneity and neurobiology », *Biomarkers in Neuropsychiatry*, vol. 1, p. 100006, déc. 2019, doi: 10.1016/j.bionps.2019.100006.
- [71] I. Nomura, T. Kishi, T. Ikuta, et N. Iwata, « Statin add-on therapy in the antipsychotic treatment of schizophrenia: A meta-analysis », *Psychiatry Research*, vol. 260, p. 41-47, févr. 2018, doi: 10.1016/j.psychres.2017.11.033.
- [72] F. Liu *et al.*, « Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: A double blind, randomized, controlled trial », *Schizophrenia Research*, vol. 153, n° 1, p. 169-176, mars 2014, doi: 10.1016/j.schres.2014.01.011.
- [73] « Cognitive effects of adjunctive N-acetyl cysteine in psychosis | Psychological Medicine | Cambridge Core ». <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/cognitive-effects-of-adjunctive-nacetyl-cysteine-in-psychosis/5212DC4146E3D1B208CF8EE33426BE64> (consulté le 20 juin 2022).
- [74] Z. Sepehrmanesh, M. Heidary, N. Akasheh, H. Akbari, et M. Heidary, « Therapeutic effect of adjunctive N-acetyl cysteine (NAC) on symptoms of chronic schizophrenia: A double-blind, randomized clinical trial », *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 82, p. 289-296, mars 2018, doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.11.001.
- [75] O. D. Howes *et al.*, « Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology », *AJP*, vol. 174, n° 3, p. 216-229, mars 2017, doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503.
- [76] W. W. Eaton *et al.*, « Association of Schizophrenia and Autoimmune Diseases: Linkage of Danish National Registers », *AJP*, vol. 163, n° 3, p. 521-528, mars 2006, doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.521.
- [77] « Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis - Eaton - 2010 - Bipolar Disorders - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x> (consulté le 21 juin 2022).
- [78] « Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Schizophrenia: A 30-Year Population-Based Register Study | American Journal of Psychiatry ». <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2011.11030516> (consulté le 21 juin 2022).
- [79] M. E. Benros, M. G. Pedersen, H. Rasmussen, W. W. Eaton, M. Nordentoft, et P. B. Mortensen, « A Nationwide Study on the Risk of Autoimmune Diseases in Individuals With a Personal or a Family History of Schizophrenia and Related Psychosis », *AJP*, vol. 171, n° 2, p. 218-226, févr. 2014, doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13010086.

- [80] « Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study | The British Journal of Psychiatry | Cambridge Core ». <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/prevalence-of-autoimmune-diseases-in-inpatients-with-schizophrenia-nationwide-populationbased-study/CBFBC14DCCD3A774FC9F2CE9B1B81A0C> (consulté le 21 juin 2022).
- [81] « Schizophrenia among patients with systemic lupus erythematosus: population-based cross-sectional study | Epidemiology and Psychiatric Sciences | Cambridge Core ». <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-psychiatric-sciences/article/abs/schizophrenia-among-patients-with-systemic-lupus-erythematosus-populationbased-crosssectional-study/8436D4CC998B80A2D5141BF24EC56035> (consulté le 21 juin 2022).
- [82] L.-Y. Wang, S.-F. Chen, J.-H. Chiang, C.-Y. Hsu, et Y.-C. Shen, « Autoimmune diseases are associated with an increased risk of schizophrenia: A nationwide population-based cohort study », *Schizophrenia Research*, vol. 202, p. 297-302, déc. 2018, doi: 10.1016/j.schres.2018.06.033.
- [83] S. Monov et D. Monova, « Classification criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Do they need a discussion? », *Hippokratia*, vol. 12, n° 2, p. 103-107, 2008.
- [84] R. B. Nayak, G. S. Bhogale, N. M. Patil, et S. S. Chate, « Psychosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus », *Indian Journal of Psychological Medicine*, vol. 34, n° 1, p. 90-93, janv. 2012, doi: 10.4103/0253-7176.96170.
- [85] S. Appenzeller, F. Cendes, et L. T. L. Costallat, « Acute psychosis in systemic lupus erythematosus », *Rheumatol Int*, vol. 28, n° 3, p. 237-243, janv. 2008, doi: 10.1007/s00296-007-0410-x.
- [86] R. H. Belmaker et G. Agam, « Major Depressive Disorder », *N Engl J Med*, vol. 358, n° 1, p. 55-68, janv. 2008, doi: 10.1056/NEJMra073096.
- [87] K. Rc *et al.*, « The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). », *JAMA*, vol. 289, n° 23, p. 3095-3105, juin 2003, doi: 10.1001/jama.289.23.3095.
- [88] J. J. Mann *et al.*, « Suicide prevention strategies: a systematic review », *JAMA*, vol. 294, n° 16, p. 2064-2074, oct. 2005, doi: 10.1001/jama.294.16.2064.
- [89] M. E. Benros *et al.*, « Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study », *JAMA Psychiatry*, vol. 70, n° 8, p. 812-820, août 2013, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1111.
- [90] M. Windle et R. C. Windle, « Recurrent depression, cardiovascular disease, and diabetes among middle-aged and older adult women », *J Affect Disord*, vol. 150, n° 3, p. 895-902, sept. 2013, doi: 10.1016/j.jad.2013.05.008.
- [91] B. Bortolato *et al.*, « Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression », *Cancer Treat Rev*, vol. 52, p. 58-70, janv. 2017, doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.004.
- [92] E. Beurel, M. Toups, et C. B. Nemeroff, « The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble », *Neuron*, vol. 107, n° 2, p. 234-256, juill. 2020, doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.

- [93] S. M. Gibney et H. A. Drexhage, « Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders », *J Neuroimmune Pharmacol*, vol. 8, n° 4, p. 900-920, sept. 2013, doi: 10.1007/s11481-013-9462-8.
- [94] N. Müller, « Immunology of major depression », *Neuroimmunomodulation*, vol. 21, n° 2-3, p. 123-130, janv. 2014, doi: 10.1159/000356540.
- [95] R. Dantzer, J. C. O'Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson, et K. W. Kelley, « From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain », *Nat Rev Neurosci*, vol. 9, n° 1, p. 46-56, janv. 2008, doi: 10.1038/nrn2297.
- [96] M. Maes *et al.*, « The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety », *Cytokine*, vol. 10, n° 4, p. 313-318, avr. 1998, doi: 10.1006/cyto.1997.0290.
- [97] A. H. Miller et C. L. Raison, « Are Anti-inflammatory Therapies Viable Treatments for Psychiatric Disorders?: Where the Rubber Meets the Road », *JAMA Psychiatry*, vol. 72, n° 6, p. 527-528, juin 2015, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.22.
- [98] C. L. Raison *et al.*, « Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C », *Brain Behav Immun*, vol. 19, n° 1, p. 23-27, janv. 2005, doi: 10.1016/j.bbi.2004.05.001.
- [99] D. Baumeister, R. Akhtar, S. Ciufolini, C. M. Pariante, et V. Mondelli, « Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α », *Mol Psychiatry*, vol. 21, n° 5, p. 642-649, mai 2016, doi: 10.1038/mp.2015.67.
- [100] L. J. H. Rasmussen *et al.*, « Association of Adverse Experiences and Exposure to Violence in Childhood and Adolescence With Inflammatory Burden in Young People », *JAMA Pediatr*, vol. 174, n° 1, p. 38-47, janv. 2020, doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3875.
- [101] G. E. Miller et S. W. Cole, « Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity », *Biol Psychiatry*, vol. 72, n° 1, p. 34-40, juill. 2012, doi: 10.1016/j.biopsych.2012.02.034.
- [102] C. B. Nemeroff, « Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect », *Neuron*, vol. 89, n° 5, p. 892-909, mars 2016, doi: 10.1016/j.neuron.2016.01.019.
- [103] R. S. Duman et L. M. Monteggia, « A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders », *Biological Psychiatry*, vol. 59, n° 12, p. 1116-1127, juin 2006, doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013.
- [104] F. Calabrese, R. Molteni, G. Racagni, et M. A. Riva, « Neuronal plasticity: A link between stress and mood disorders », *Psychoneuroendocrinology*, vol. 34, p. S208-S216, déc. 2009, doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.014.
- [105] T. Numakawa *et al.*, « The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Comorbid Depression: Possible Linkage with Steroid Hormones, Cytokines, and Nutrition », *Frontiers in Psychiatry*, vol. 5, 2014, Consulté le: 24 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2014.00136>

- [106] A. N. Sharma, B. F. B. da Costa e Silva, J. C. Soares, A. F. Carvalho, et J. Quevedo, « Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies », *Journal of Affective Disorders*, vol. 197, p. 9-20, juin 2016, doi: 10.1016/j.jad.2016.02.067.
- [107] F. Calabrese, A. C. Rossetti, G. Racagni, P. Gass, M. A. Riva, et R. Molteni, « Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity », *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 8, 2014, Consulté le: 24 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00430>
- [108] T. Numakawa, N. Adachi, M. Richards, S. Chiba, et H. Kunugi, « Brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids: Reciprocal influence on the central nervous system », *Neuroscience*, vol. 239, p. 157-172, juin 2013, doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.073.
- [109] B. Myers, J. M. McKlveen, et J. P. Herman, « Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: Implications for the energetics of stress », *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 35, n° 2, p. 180-196, avr. 2014, doi: 10.1016/j.yfrne.2013.12.003.
- [110] « Cortisol and depression: three questions for psychiatry | Psychological Medicine | Cambridge Core ». <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/cortisol-and-depression-three-questions-for-psychiatry/DF822DA317DD2AD4DBFEA995C1EC9BCB#> (consulté le 24 juin 2022).
- [111] E. Y. Sterner et L. E. Kalynchuk, « Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: Relevance to depression », *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 34, n° 5, p. 777-790, juin 2010, doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.03.005.
- [112] G. Gartlehner *et al.*, « Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews », *BMJ Open*, vol. 7, n° 6, p. e014912, juin 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2016-014912.
- [113] Z. Zeier *et al.*, « Clinical Implementation of Pharmacogenetic Decision Support Tools for Antidepressant Drug Prescribing », *AJP*, vol. 175, n° 9, p. 873-886, sept. 2018, doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17111282.
- [114] M. Ioannou *et al.*, « Towards precision medicine: What are the stratification hypotheses to identify homogeneous inflammatory subgroups », *European Neuropsychopharmacology*, vol. 45, p. 108-121, avr. 2021, doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.11.001.
- [115] O. Köhler-Forsberg, C. N Lydholm, C. Hjorthøj, M. Nordentoft, O. Mors, et M. E. Benros, « Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials », *Acta Psychiatr Scand*, vol. 139, n° 5, p. 404-419, mai 2019, doi: 10.1111/acps.13016.
- [116] N. Kappelmann, G. Lewis, R. Dantzer, P. B. Jones, et G. M. Khandaker, « Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions », *Mol Psychiatry*, vol. 23, n° 2, p. 335-343, févr. 2018, doi: 10.1038/mp.2016.167.

- [117] N. W. Andersson *et al.*, « Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study », *Psychol. Med.*, vol. 45, n° 16, p. 3559-3569, déc. 2015, doi: 10.1017/S0033291715001488.
- [118] R. A. Marrie *et al.*, « Increased incidence of psychiatric disorders in immune-mediated inflammatory disease », *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 101, p. 17-23, oct. 2017, doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.07.015.
- [119] R. A. Marrie *et al.*, « The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review », *Mult Scler*, vol. 21, n° 3, p. 305-317, mars 2015, doi: 10.1177/1352458514564487.
- [120] J. Euesden, A. Danese, C. M. Lewis, et B. Maughan, « A bidirectional relationship between depression and the autoimmune disorders – New perspectives from the National Child Development Study », *PLoS ONE*, vol. 12, n° 3, p. e0173015, mars 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0173015.
- [121] E. Vieta *et al.*, « Bipolar disorders », *Nat Rev Dis Primers*, vol. 4, n° 1, Art. n° 1, mars 2018, doi: 10.1038/nrdp.2018.8.
- [122] K. R. Merikangas *et al.*, « Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 68, n° 3, p. 241-251, mars 2011, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.
- [123] B. Cullen *et al.*, « Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review », *J Affect Disord*, vol. 205, p. 165-181, nov. 2016, doi: 10.1016/j.jad.2016.06.063.
- [124] C. U. Correll *et al.*, « Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls », *World Psychiatry*, vol. 16, n° 2, p. 163-180, juin 2017, doi: 10.1002/wps.20420.
- [125] X. Gonda *et al.*, « Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors », *J Affect Disord*, vol. 143, n° 1-3, p. 16-26, déc. 2012, doi: 10.1016/j.jad.2012.04.041.
- [126] T. W. Mühleisen *et al.*, « Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder », *Nat Commun*, vol. 5, p. 3339, mars 2014, doi: 10.1038/ncomms4339.
- [127] E. Vieta *et al.*, « Bipolar disorders », *Nat Rev Dis Primers*, vol. 4, p. 18008, mars 2018, doi: 10.1038/nrdp.2018.8.
- [128] A. Yildiz, M. Nikodem, E. Vieta, C. U. Correll, et R. J. Baldessarini, « A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania », *Psychol Med*, vol. 45, n° 2, p. 299-317, janv. 2015, doi: 10.1017/S0033291714001305.
- [129] Y. Kim, R. Santos, F. H. Gage, et M. C. Marchetto, « Molecular Mechanisms of Bipolar Disorder: Progress Made and Future Challenges », *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 11, 2017, Consulté le: 18 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2017.00030>
- [130] « The Immunology of Bipolar Disorder - FullText - Neuroimmunomodulation 2014, Vol. 21, No. 2-3 - Karger Publishers ». <https://www.karger.com/Article/FullText/356539> (consulté le 18 juin 2022).

- [131] J. D. Rosenblat et R. S. McIntyre, « Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications », *Brain Sciences*, vol. 7, n° 11, Art. n° 11, nov. 2017, doi: 10.3390/brainsci7110144.
- [132] « Cytokines in Bipolar Disorder: Paving the Way for Neuroprogression ». <https://www.hindawi.com/journals/np/2014/360481/> (consulté le 18 juin 2022).
- [133] G. D. Colpo, M. Leboyer, R. Dantzer, M. H. Trivedi, et A. L. Teixeira, « Immune-based strategies for mood disorders: facts and challenges », *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 18, n° 2, p. 139-152, févr. 2018, doi: 10.1080/14737175.2018.1407242.
- [134] A. L. Teixeira, H. Salem, B. N. Frey, I. G. Barbosa, et R. Machado-Vieira, « Update on bipolar disorder biomarker candidates », *Expert Review of Molecular Diagnostics*, vol. 16, n° 11, p. 1209-1220, nov. 2016, doi: 10.1080/14737159.2016.1248413.
- [135] A. L. Teixeira, H. Salem, B. N. Frey, I. G. Barbosa, et R. Machado-Vieira, « Update on bipolar disorder biomarker candidates », *Expert Review of Molecular Diagnostics*, vol. 16, n° 11, p. 1209-1220, nov. 2016, doi: 10.1080/14737159.2016.1248413.
- [136] I. G. Barbosa, N. Pessoa Rocha, L. Huebra, C. Oliveira, V. Nobre, et A. L. Teixeira, « Not All Inflammatory Biomarkers Are Elevated in Bipolar Disorder: Evidence for Procalcitonin », *Biological Psychiatry*, vol. 74, n° 10, p. e29-e30, nov. 2013, doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.010.
- [137] J. D. Rosenblat et R. S. McIntyre, « Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications », *Brain Sciences*, vol. 7, n° 11, Art. n° 11, nov. 2017, doi: 10.3390/brainsci7110144.
- [138] K. Munkholm, M. Vinberg, et L. Vedel Kessing, « Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis », *Journal of Affective Disorders*, vol. 144, n° 1, p. 16-27, janv. 2013, doi: 10.1016/j.jad.2012.06.010.
- [139] B. E. Leonard, « The immune system, depression and the action of antidepressants », *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 25, n° 4, p. 767-780, mai 2001, doi: 10.1016/S0278-5846(01)00155-5.
- [140] « Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-010-0195-2> (consulté le 17 mai 2022).
- [141] A. C. Andreazza *et al.*, « Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 41, n° 6, p. 523-529, sept. 2007, doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.07.013.
- [142] A. C. Andreazza *et al.*, « Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis », *Journal of Affective Disorders*, vol. 111, n° 2, p. 135-144, déc. 2008, doi: 10.1016/j.jad.2008.04.013.
- [143] « Tnf- α and IL-1 α inhibit both pyruvate dehydrogenase activity and mitochondrial function in cardiomyocytes: Evidence for primary impairment of mitochondrial function | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1006896832582> (consulté le 17 mai 2022).
- [144] « Mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production | Journal of Experimental Medicine | Rockefeller University Press ». <https://rupress.org/jem/article/208/3/417/41033/Mitochondrial-reactive-oxygen-species-drive> (consulté le 17 mai 2022).

- [145] C. Daban, E. Vieta, P. Mackin, et A. H. Young, « Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis and Bipolar Disorder », *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 28, n° 2, p. 469-480, juin 2005, doi: 10.1016/j.psc.2005.01.005.
- [146] A. H. Miller, C. M. Pariante, et B. D. Pearce, « Effects of Cytokines on Glucocorticoid Receptor Expression And Function », in *Cytokines, Stress, and Depression*, R. Dantzer, E. E. Wollman, et R. Yirmiya, Éd. New York, NY: Springer US, 1999, p. 107-116. doi: 10.1007/978-0-585-37970-8_7.
- [147] « Immune-based strategies for mood disorders: facts and challenges: Expert Review of Neurotherapeutics: Vol 18, No 2 ».
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2018.1407242> (consulté le 18 juin 2022).
- [148] B. D. M. Jones *et al.*, « Inflammation as a treatment target in mood disorders: review », *BJPsych Open*, vol. 6, n° 4, p. e60, juin 2020, doi: 10.1192/bjo.2020.43.
- [149] Z. Ayorech, D. K. Tracy, D. Baumeister, et G. Giaroli, « Taking the fuel out of the fire: Evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders », *Journal of Affective Disorders*, vol. 174, p. 467-478, mars 2015, doi: 10.1016/j.jad.2014.12.015.
- [150] J. D. Rosenblat, J. M. Gregory, et R. S. McIntyre, « Pharmacologic implications of inflammatory comorbidity in bipolar disorder », *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 29, p. 63-69, août 2016, doi: 10.1016/j.coph.2016.06.007.
- [151] « Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis - Rosenblat - 2016 - Bipolar Disorders - Wiley Online Library ».
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12373> (consulté le 18 juin 2022).
- [152] « Thérapie d'appoint au célécoxib pour la manie bipolaire aiguë : un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo - Arabzadeh - 2015 - Troubles bipolaires - Wiley Online Library ».
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12324> (consulté le 18 juin 2022).
- [153] S. Y. Mousavi *et al.*, « A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial on Effectiveness and Safety of Celecoxib Adjunctive Therapy in Adolescents with Acute Bipolar Mania », *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, vol. 27, n° 6, p. 494-500, août 2017, doi: 10.1089/cap.2016.0207.
- [154] J. B. Savitz *et al.*, « Treatment of bipolar depression with minocycline and/or aspirin: an adaptive, 2×2 double-blind, randomized, placebo-controlled, phase IIA clinical trial », *Transl Psychiatry*, vol. 8, n° 1, Art. n° 1, janv. 2018, doi: 10.1038/s41398-017-0073-7.
- [155] I. Rutkofsky, A. Khan, S. Sahito, et V. Kumar, « The Psychoneuroimmunological Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder », *Advances in mind-body medicine*, vol. 31, p. 8-16, sept. 2017.
- [156] A. T. Vesco, A. S. Young, L. E. Arnold, et M. A. Fristad, « Omega-3 supplementation associated with improved parent-rated executive function in youth with mood disorders: secondary analyses of the omega 3 and therapy (OATS) trials », *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, vol. 59, n° 6, p. 628-636, 2018, doi: 10.1111/jcpp.12830.

- [157] M. Berk *et al.*, « N-Acetyl Cysteine for Depressive Symptoms in Bipolar Disorder—A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial », *Biological Psychiatry*, vol. 64, n° 6, p. 468-475, sept. 2008, doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.022.
- [158] M. Berk *et al.*, « The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: An open label trial », *Journal of Affective Disorders*, vol. 135, n° 1, p. 389-394, déc. 2011, doi: 10.1016/j.jad.2011.06.005.
- [159] « A preliminary investigation on the efficacy of N-acetyl cysteine for mania or hypomania - Pedro Vieira da Silva Magalhães, Olivia M Dean, Ashley I Bush, David L Copolov, Gin S Malhi, Kristy Kohlmann, Susan Jeavons, Ian Schapkaitz, Murray Anderson-Hunt, Michael Berk, 2013 ». <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0004867413481631> (consulté le 18 juin 2022).
- [160] C. L. Raison *et al.*, « A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor Antagonist Infliximab for Treatment-Resistant Depression: The Role of Baseline Inflammatory Biomarkers », *JAMA Psychiatry*, vol. 70, n° 1, p. 31-41, janv. 2013, doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4.
- [161] A. Zeinodini *et al.*, « Pioglitazone Adjunctive Therapy for Depressive Episode of Bipolar Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial », *Depression and Anxiety*, vol. 32, n° 3, p. 167-173, 2015, doi: 10.1002/da.22340.
- [162] J. W. Murrough *et al.*, « A pilot study of minocycline for the treatment of bipolar depression: Effects on cortical glutathione and oxidative stress in vivo », *Journal of Affective Disorders*, vol. 230, p. 56-64, avr. 2018, doi: 10.1016/j.jad.2017.12.067.
- [163] « Treatment of bipolar depression with minocycline and/or aspirin: an adaptive, 2×2 double-blind, randomized, placebo-controlled, phase IIA clinical trial | Translational Psychiatry ». <https://www.nature.com/articles/s41398-017-0073-7> (consulté le 18 juin 2022).
- [164] L. Forty *et al.*, « Comorbid medical illness in bipolar disorder », *The British Journal of Psychiatry*, vol. 205, n° 6, p. 465-472, déc. 2014, doi: 10.1192/bjp.bp.114.152249.
- [165] L. Cremaschi *et al.*, « Prevalences of autoimmune diseases in schizophrenia, bipolar I and II disorder, and controls », *Psychiatry Research*, vol. 258, p. 9-14, déc. 2017, doi: 10.1016/j.psychres.2017.09.071.
- [166] « Mood Disorder and Multiple Sclerosis | JAMA Neurology | JAMA Network ». <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/586295> (consulté le 17 mai 2022).
- [167] V. P. Bozikas *et al.*, « Familial bipolar disorder and multiple sclerosis: a three-generation HLA family study », *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 27, n° 5, p. 835-839, août 2003, doi: 10.1016/S0278-5846(03)00116-7.
- [168] R. Marrie, R. Horwitz, G. Cutter, T. Tyry, D. Campagnolo, et T. Vollmer, « Le fardeau de la comorbidité mentale dans la sclérose en plaques : fréquents, sous-diagnostiqués et sous-traités », *Mult Scler*, vol. 15, n° 3, p. 385-392, mars 2009, doi: 10.1177/1352458508099477.

- [169] R. L. Kember *et al.*, « Genetic pleiotropy between mood disorders, metabolic, and endocrine traits in a multigenerational pedigree », *Transl Psychiatry*, vol. 8, n° 1, Art. n° 1, oct. 2018, doi: 10.1038/s41398-018-0226-3.
- [170] « Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data - Tylee - 2018 - American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.32652> (consulté le 17 mai 2022).
- [171] M. Chen, Q. Jiang, et L. Zhang, « The prevalence of bipolar disorder in autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis », *Annals of Palliative Medicine*, vol. 10, n° 1, Art. n° 1, janv. 2021, doi: 10.21037/apm-20-2293.
- [172] M.-C. Hsieh, C.-W. Hsu, M.-C. Lu, et M. Koo, « Increased risks of psychiatric disorders in patients with primary Sjögren's syndrome—a secondary cohort analysis of nationwide, population-based health claim data », *Clin Rheumatol*, vol. 38, n° 11, p. 3195-3203, nov. 2019, doi: 10.1007/s10067-019-04705-z.
- [173] L.-Y. Wang, J.-H. Chiang, S.-F. Chen, et Y.-C. Shen, « Systemic autoimmune diseases are associated with an increased risk of bipolar disorder: A nationwide population-based cohort study », *Journal of Affective Disorders*, vol. 227, p. 31-37, févr. 2018, doi: 10.1016/j.jad.2017.10.027.
- [174] C.-C. Hsu *et al.*, « Rheumatoid Arthritis and the Risk of Bipolar Disorder: A Nationwide Population-Based Study », *PLOS ONE*, vol. 9, n° 9, p. e107512, sept. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0107512.
- [175] A. B. Kimball *et al.*, « Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 67, n° 4, p. 651-657.e2, oct. 2012, doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.948.
- [176] C.-C. Shen, L.-Y. Hu, A. C. Yang, B. I.-T. Kuo, Y.-Y. Chiang, et S.-J. Tsai, « Risk of Psychiatric Disorders following Ankylosing Spondylitis: A Nationwide Population-based Retrospective Cohort Study », *The Journal of Rheumatology*, vol. 43, n° 3, p. 625-631, mars 2016, doi: 10.3899/jrheum.150388.
- [177] S. Tiosano *et al.*, « The association between systemic lupus erythematosus and bipolar disorder – a big data analysis », *European Psychiatry*, vol. 43, p. 116-119, juin 2017, doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.03.006.
- [178] L.-T. Kao, H.-C. Lin, et H.-C. Lee, « Inflammatory bowel disease and bipolar disorder: A population-based cross-sectional study », *Journal of Affective Disorders*, vol. 247, p. 120-124, mars 2019, doi: 10.1016/j.jad.2019.01.014.
- [179] L. J. Edwards et C. S. Constantinescu, « Une étude prospective des conditions associées à la sclérose en plaques dans une cohorte de 658 patients ambulatoires consécutifs fréquentant une clinique de sclérose en plaques », *Mult Scler*, vol. 10, n° 5, p. 575-581, oct. 2004, doi: 10.1191/1352458504ms1087oa.
- [180] R. A. Marrie *et al.*, « Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: A population-based study », *Neurology*, vol. 86, n° 14, p. 1279-1286, avr. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002481.

- [181] « Bipolar Disorder Associated with Another Autoimmune Disease—Pemphigus: A Population-based Study - Khalaf Kridin, Shira Zelber-Sagi, Doron Comaneshter, Arnon D. Cohen, 2018 ». <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743717740344> (consulté le 17 mai 2022).
- [182] L. A. DiMeglio, C. Evans-Molina, et R. A. Oram, « Type 1 diabetes », *The Lancet*, vol. 391, n° 10138, p. 2449-2462, juin 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5.
- [183] « Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention | CMAJ ». <https://www.cmaj.ca/content/175/2/165.short> (consulté le 25 juin 2022).
- [184] S. Liu *et al.*, « Poor glycaemic control is associated with increased risk of neurodevelopmental disorders in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based cohort study », *Diabetologia*, vol. 64, n° 4, p. 767-777, avr. 2021, doi: 10.1007/s00125-020-05372-5.
- [185] « Autism spectrum disorder in children with Type 1 diabetes - Bethin - 2019 - Diabetic Medicine - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14069> (consulté le 25 juin 2022).
- [186] S. J. Freeman, W. Roberts, et D. Daneman, « Type 1 Diabetes and Autism: Is there a link? », *Diabetes Care*, vol. 28, n° 4, p. 925-926, avr. 2005, doi: 10.2337/diacare.28.4.925.
- [187] H.-J. Chen, Y.-J. Lee, G. C. Yeh, et H.-C. Lin, « Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with diabetes: a population-based study », *Pediatr Res*, vol. 73, n° 1, Art. n° 1, avr. 2013, doi: 10.1038/pr.2013.5.
- [188] « Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Schizophrenia: A 30-Year Population-Based Register Study | American Journal of Psychiatry ». <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2011.11030516> (consulté le 25 juin 2022).
- [189] « Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study | The British Journal of Psychiatry | Cambridge Core ». <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/prevalence-of-autoimmune-diseases-in-inpatients-with-schizophrenia-nationwide-populationbased-study/CBFBC14DCCD3A774FC9F2CE9B1B81A0C#> (consulté le 25 juin 2022).
- [190] K. Melkersson et L. Wernroth, « Type 1 diabetes mellitus and the risk for schizophrenia or schizoaffective disorder : a Swedish nationwide register-based cohort study », *Neuro - endocrinology letters*, vol. 40, n° 3, p. 125-134, 2019.
- [191] « Evidence for somatic gene conversion and deletion in bipolar disorder, Crohn's disease, coronary artery disease, hypertension, rheumatoid arthritis, type-1 diabetes, and type-2 diabetes | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1186/1741-7015-9-12> (consulté le 25 juin 2022).
- [192] H. Juvonen *et al.*, « Incidence of Schizophrenia in a Nationwide Cohort of Patients With Type 1 Diabetes Mellitus », *Archives of General Psychiatry*, vol. 64, n° 8, p. 894-899, août 2007, doi: 10.1001/archpsyc.64.8.894.

- [193] A. Butwicka, L. Frisé, C. Almqvist, B. Zethelius, et P. Lichtenstein, « Risks of Psychiatric Disorders and Suicide Attempts in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Population-Based Cohort Study », *Diabetes Care*, vol. 38, n° 3, p. 453-459, févr. 2015, doi: 10.2337/dc14-0262.
- [194] K. Melkersson, « Schizophrenia- or schizoaffective disorder diagnosis and the risk for subsequent type 1- or type 2 diabetes mellitus: a Swedish nationwide register-based cohort study », vol. 41, n° 5, p. 10, 2020.
- [195] L. Vedel Kessing, F. Mørkeberg Nilsson, V. Siersma, et P. Kragh Andersen, « Increased risk of developing diabetes in depressive and bipolar disorders? », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 38, n° 4, p. 395-402, juill. 2004, doi: 10.1016/j.jpsychires.2003.12.001.
- [196] P. M. Trief *et al.*, « Longitudinal Changes in Depression Symptoms and Glycemia in Adults With Type 1 Diabetes », *Diabetes Care*, vol. 42, n° 7, p. 1194-1201, mai 2019, doi: 10.2337/dc18-2441.
- [197] D. J. Korczak, S. Pereira, K. Koulajian, A. Matejcek, et A. Giacca, « Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link », *Diabetologia*, vol. 54, n° 10, p. 2483, juill. 2011, doi: 10.1007/s00125-011-2240-3.
- [198] M.-H. Chen *et al.*, « Type 1 diabetes mellitus and risks of major psychiatric disorders: A nationwide population-based cohort study », *Diabetes & Metabolism*, vol. 48, n° 1, p. 101319, janv. 2022, doi: 10.1016/j.diabet.2022.101319.
- [199] « Epilepsia partialis continua in type 1 diabetes: evolution into epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow sleep | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-009-0122-y> (consulté le 25 juin 2022).
- [200] K. H. Ching, P. D. Burbelo, P. J. Carlson, W. C. Drevets, et M. J. Iadarola, « High levels of Anti-GAD65 and Anti-Ro52 autoantibodies in a patient with major depressive disorder showing psychomotor disturbance », *Journal of Neuroimmunology*, vol. 222, n° 1, p. 87-89, mai 2010, doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.02.015.
- [201] P. Hallford, D. S. Clair, L. Halley, C. Mustard, et J. Wei, « A study of type-1 diabetes associated autoantibodies in schizophrenia », *Schizophrenia Research*, vol. 176, n° 2, p. 186-190, oct. 2016, doi: 10.1016/j.schres.2016.07.020.
- [202] E. Ferensztajn-Rochowiak *et al.*, « Glutamate-Related Antibodies and Peripheral Insulin-Like Growth Factor in Bipolar Disorder and Lithium Prophylaxis », *NPS*, vol. 77, n° 1, p. 49-56, 2019, doi: 10.1159/000493740.
- [203] U. K. Rout, N. K. Mungan, et D. M. Dhossche, « Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD », *Eur Child Adolesc Psychiatry*, vol. 21, n° 3, p. 141-147, mars 2012, doi: 10.1007/s00787-012-0245-1.
- [204] D. S. Tylee *et al.*, « Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data », *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, vol. 177, n° 7, p. 641-657, 2018, doi: 10.1002/ajmg.b.32652.
- [205] C. R. Sullivan, S. M. O'Donovan, R. E. McCullumsmith, et A. Ramsey, « Defects in Bioenergetic Coupling in Schizophrenia », *Biological Psychiatry*, vol. 83, n° 9, p. 739-750, mai 2018, doi: 10.1016/j.biopsych.2017.10.014.

- [206] « Volumetric Analysis and Three-Dimensional Glucose Metabolic Mapping of the Striatum and Thalamus in Patients With Autism Spectrum Disorders | American Journal of Psychiatry ». <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ajp.2006.163.7.1252> (consulté le 25 juin 2022).
- [207] « Increased cerebral FDG-PET uptake in type 1 diabetes patients with impaired awareness of hypoglycaemia - Sampedro - 2021 - Journal of Neuroendocrinology - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jne.12910> (consulté le 25 juin 2022).
- [208] M. S. V. M. Silveira, A. Moura Neto, A. C. Sposito, L. Siminerio, et E. J. Pavin, « Low empowerment and diabetes regimen distress are related to HbA1c in low income type 1 diabetes patients in a Brazilian tertiary public hospital », *Diabetol Metab Syndr*, vol. 11, n° 1, p. 6, janv. 2019, doi: 10.1186/s13098-019-0404-3.
- [209] M. Belvederi Murri, S. Mamberto, L. Briatore, C. Mazzucchelli, M. Amore, et R. Cordera, « The interplay between diabetes, depression and affective temperaments: A structural equation model », *Journal of Affective Disorders*, vol. 219, p. 64-71, sept. 2017, doi: 10.1016/j.jad.2017.05.018.
- [210] « SOCIAL ADJUSTMENT AND FUNCTIONING OF CHRONICALLY ILL AND IMPAIRED CHILDREN AND ADOLESCENTS - Sillanpää - 1987 - Acta Paediatrica - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.1987.tb14938.x> (consulté le 25 juin 2022).
- [211] J. Turner et B. Kelly, « Emotional dimensions of chronic disease », *West J Med*, vol. 172, n° 2, p. 124-128, févr. 2000.
- [212] L. Klareskog, A. I. Catrina, et S. Paget, « Rheumatoid arthritis », *Lancet*, vol. 373, n° 9664, p. 659-672, févr. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8.
- [213] C. Sellgren, T. Frisell, P. Lichtenstein, M. Landèn, et J. Askling, « The Association Between Schizophrenia and Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Swedish Study on Intraindividual and Familial Risks », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 40, n° 6, p. 1552-1559, nov. 2014, doi: 10.1093/schbul/sbu054.
- [214] R. J. Oken et M. Schulzer, « At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited », *Schizophr Bull*, vol. 25, n° 4, p. 625-638, 1999, doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033407.
- [215] E. F. Torrey et R. H. Yolken, « The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both? », *Brain Behav Immun*, vol. 15, n° 4, p. 401-410, déc. 2001, doi: 10.1006/brbi.2001.0649.
- [216] O. Mors, P. B. Mortensen, et H. Ewald, « A population-based register study of the association between schizophrenia and rheumatoid arthritis », *Schizophr Res*, vol. 40, n° 1, p. 67-74, nov. 1999, doi: 10.1016/s0920-9964(99)00030-4.
- [217] C. Sj *et al.*, « Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study », *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, vol. 200, n° 5, mai 2012, doi: 10.1192/bjp.bp.111.092098.

- [218] T. Frisell, M. Holmqvist, H. Källberg, L. Klareskog, L. Alfredsson, et J. Askling, « Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age », *Arthritis Rheum*, vol. 65, n° 11, p. 2773-2782, nov. 2013, doi: 10.1002/art.38097.
- [219] S. Di, W. F, et H. Tw, « Rheumatoid arthritis », *Lancet (London, England)*, vol. 376, n° 9746, sept. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
- [220] S. E. Bergen *et al.*, « Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder », *Mol Psychiatry*, vol. 17, n° 9, p. 880-886, sept. 2012, doi: 10.1038/mp.2012.73.
- [221] S. Ripke *et al.*, « Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia », *Nat Genet*, vol. 45, n° 10, p. 1150-1159, oct. 2013, doi: 10.1038/ng.2742.
- [222] Irish Schizophrenia Genomics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, « Genome-wide association study implicates HLA-C*01:02 as a risk factor at the major histocompatibility complex locus in schizophrenia », *Biol Psychiatry*, vol. 72, n° 8, p. 620-628, oct. 2012, doi: 10.1016/j.biopsych.2012.05.035.
- [223] L. M. Boulanger, « Immune proteins in brain development and synaptic plasticity », *Neuron*, vol. 64, n° 1, p. 93-109, oct. 2009, doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.001.
- [224] G. J, M. Y, et K. Gw, « Microglia: intrinsic immune effector cell of the brain », *Brain research. Brain research reviews*, vol. 20, n° 3, mars 1995, doi: 10.1016/0165-0173(94)00015-h.
- [225] M. Zamanpoor, H. Ghaedi, et M. D. Omrani, « The genetic basis for the inverse relationship between rheumatoid arthritis and schizophrenia », *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, vol. 8, n° 11, p. e1483, 2020, doi: 10.1002/mgg3.1483.
- [226] « Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) | Annals of the Rheumatic Diseases ». <https://ard.bmj.com/content/73/1/62.short> (consulté le 26 juin 2022).
- [227] « prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis | Rheumatology | Oxford Academic ». <https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/12/2136/1800940?login=true> (consulté le 26 juin 2022).
- [228] X. Fu *et al.*, « The prevalence of depression in rheumatoid arthritis in China: A systematic review », *Oncotarget*, vol. 8, n° 32, p. 53623-53630, avr. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.17323.
- [229] L. Jacob, T. Rockel, et K. Kostev, « Depression Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis in the United Kingdom », *Rheumatol Ther*, vol. 4, n° 1, p. 195-200, juin 2017, doi: 10.1007/s40744-017-0058-2.
- [230] D. Godha, L. Shi, et H. Mavronicolas, « Association between tendency towards depression and severity of rheumatoid arthritis from a national representative sample: the Medical Expenditure Panel Survey », *Current Medical Research and Opinion*, vol. 26, n° 7, p. 1685-1690, juill. 2010, doi: 10.1185/03007991003795808.

- [231] U. Sambamoorthi, D. Shah, et X. Zhao, « Healthcare burden of depression in adults with arthritis », *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, vol. 17, n° 1, p. 53-65, janv. 2017, doi: 10.1080/14737167.2017.1281744.
- [232] R. A. Marrie *et al.*, « Psychiatric comorbidity increases mortality in immune-mediated inflammatory diseases », *General Hospital Psychiatry*, vol. 53, p. 65-72, juill. 2018, doi: 10.1016/j.genhospsych.2018.06.001.
- [233] A. M. Rathbun, G. W. Reed, et L. R. Harrold, « The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review », *Rheumatology*, vol. 52, n° 10, p. 1785-1794, oct. 2013, doi: 10.1093/rheumatology/kes356.
- [234] I. A. Vallerand, S. B. Patten, et C. Barnabe, « Depression and the risk of rheumatoid arthritis », *Curr Opin Rheumatol*, vol. 31, n° 3, p. 279-284, mai 2019, doi: 10.1097/BOR.0000000000000597.
- [235] M.-C. Lu, H.-R. Guo, M.-C. Lin, H. Livneh, N.-S. Lai, et T.-Y. Tsai, « Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study », *Sci Rep*, vol. 6, n° 1, Art. n° 1, févr. 2016, doi: 10.1038/srep20647.
- [236] I. A. Vallerand *et al.*, « Depression as a risk factor for the development of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study », *RMD Open*, vol. 4, n° 2, p. e000670, juill. 2018, doi: 10.1136/rmdopen-2018-000670.
- [237] M. Więdołcha *et al.*, « Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis », *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 80, p. 217-226, janv. 2018, doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.026.
- [238] J. A. Sparks *et al.*, « Depression and Subsequent Risk for Incident Rheumatoid Arthritis Among Women », *Arthritis Care & Research*, vol. 73, n° 1, p. 78-89, 2021, doi: 10.1002/acr.24441.
- [239] « Post-Traumatic Stress Disorder and Risk for Incident Rheumatoid Arthritis », doi: 10.1002/acr.22683.
- [240] J. Gross, N. Oubaya, F. Eymard, A. Hourdille, X. Chevalier, et S. Guignard, « Stressful life events as a trigger for rheumatoid arthritis onset within a year: a case–control study », *Scandinavian Journal of Rheumatology*, vol. 46, n° 6, p. 507-508, nov. 2017, doi: 10.1080/03009742.2017.1324910.
- [241] C.-Y. Lin, C.-K. Li, J.-M. Liu, R.-J. Hsu, H.-C. Chuang, et F.-W. Chang, « Postpartum Depression and Subsequent Autoimmune Diseases in Taiwan », *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 15, n° 8, Art. n° 8, août 2018, doi: 10.3390/ijerph15081783.
- [242] R. T. Lewinson *et al.*, « Depression Is Associated with an Increased Risk of Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis: A Population-Based Study », *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 137, n° 4, p. 828-835, avr. 2017, doi: 10.1016/j.jid.2016.11.032.
- [243] A. D. Frolkis *et al.*, « Depression increases the risk of inflammatory bowel disease, which may be mitigated by the use of antidepressants in the treatment of depression », *Gut*, vol. 68, n° 9, p. 1606-1612, sept. 2019, doi: 10.1136/gutjnl-2018-317182.

- [244] H. Song *et al.*, « Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease », *JAMA*, vol. 319, n° 23, p. 2388-2400, juin 2018, doi: 10.1001/jama.2018.7028.
- [245] L. Nerurkar, S. Siebert, I. B. McInnes, et J. Cavanagh, « Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective », *The Lancet Psychiatry*, vol. 6, n° 2, p. 164-173, févr. 2019, doi: 10.1016/S2215-0366(18)30255-4.
- [246] N. Charoenngam, B. Ponvilawan, et P. Ungprasert, « Patients with rheumatoid arthritis have a higher risk of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis », *Psychiatry Research*, vol. 282, p. 112484, déc. 2019, doi: 10.1016/j.psychres.2019.112484.
- [247] C.-C. Hsu *et al.*, « Rheumatoid Arthritis and the Risk of Bipolar Disorder: A Nationwide Population-Based Study », *PLOS ONE*, vol. 9, n° 9, p. e107512, sept. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0107512.
- [248] R. A. Marrie *et al.*, « Increased Burden of Psychiatric Disorders in Rheumatoid Arthritis », *Arthritis Care & Research*, vol. 70, n° 7, p. 970-978, 2018, doi: 10.1002/acr.23539.
- [249] K. Sundquist, X. Li, K. Hemminki, et J. Sundquist, « Subsequent Risk of Hospitalization for Neuropsychiatric Disorders in Patients With Rheumatic Diseases: A Nationwide Study From Sweden », *Archives of General Psychiatry*, vol. 65, n° 5, p. 501-507, mai 2008, doi: 10.1001/archpsyc.65.5.501.
- [250] L.-Y. Wang, J.-H. Chiang, S.-F. Chen, et Y.-C. Shen, « Systemic autoimmune diseases are associated with an increased risk of bipolar disorder: A nationwide population-based cohort study », *Journal of Affective Disorders*, vol. 227, p. 31-37, févr. 2018, doi: 10.1016/j.jad.2017.10.027.
- [251] L. Cremaschi *et al.*, « Prevalences of autoimmune diseases in schizophrenia, bipolar I and II disorder, and controls », *Psychiatry Research*, vol. 258, p. 9-14, déc. 2017, doi: 10.1016/j.psychres.2017.09.071.
- [252] L. Forty *et al.*, « Comorbid medical illness in bipolar disorder », *The British Journal of Psychiatry*, vol. 205, n° 6, p. 465-472, déc. 2014, doi: 10.1192/bjp.bp.114.152249.
- [253] D. Aletaha et J. S. Smolen, « Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review », *JAMA*, vol. 320, n° 13, p. 1360-1372, oct. 2018, doi: 10.1001/jama.2018.13103.
- [254] E. S. Brown et P. A. Chandler, « Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy », *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, vol. 03, n° 01, p. 17-21, févr. 2001, doi: 10.4088/PCC.v03n0104.
- [255] D. Naber, P. Sand, et B. Heigl, « Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment. A prospective study », *Psychoneuroendocrinology*, vol. 21, n° 1, p. 25-31, janv. 1996, doi: 10.1016/0306-4530(95)00031-3.
- [256] E. S. Brown, « Effects of Glucocorticoids on Mood, Memory, and the Hippocampus », *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1179, n° 1, p. 41-55, 2009, doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04981.x.

- [257] G. M. Gilad, J. M. Rabey, et V. H. Gilad, « Presynaptic effects of glucocorticoids on dopaminergic and cholinergic synaptosomes. Implications for rapid endocrine-neural interactions in stress », *Life Sciences*, vol. 40, n° 25, p. 2401-2408, juin 1987, doi: 10.1016/0024-3205(87)90754-5.
- [258] H. Beshay et A. J. Pumariaga, « Sertraline Treatment of Mood Disorder Associated with Prednisone: A Case Report », *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, vol. 8, n° 3, p. 187-193, janv. 1998, doi: 10.1089/cap.1998.8.187.
- [259] T. Covic *et al.*, « Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS) », *BMC Psychiatry*, vol. 12, n° 1, p. 6, janv. 2012, doi: 10.1186/1471-244X-12-6.
- [260] C. Dickens, J. Jackson, B. Tomenson, et F. Creed, « Association of Depression and Rheumatoid Arthritis », *Psychosomatics*, vol. 44, n° 3, p. 209-215, mai 2003, doi: 10.1176/appi.psy.44.3.209.
- [261] J. Kurkó, T. Besenyei, J. Laki, T. T. Glant, K. Mikecz, et Z. Szekanecz, « Genetics of Rheumatoid Arthritis — A Comprehensive Review », *Clinic Rev Allerg Immunol*, vol. 45, n° 2, p. 170-179, oct. 2013, doi: 10.1007/s12016-012-8346-7.
- [262] H. K. MANJI *et al.*, « The underlying neurobiology of bipolar disorder », *World Psychiatry*, vol. 2, n° 3, p. 136-146, oct. 2003.
- [263] J. T. Chang, « Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases », *N Engl J Med*, vol. 383, n° 27, p. 2652-2664, déc. 2020, doi: 10.1056/NEJMra2002697.
- [264] E. Mozdiak, J. O'Malley, et R. Arasaradnam, « Inflammatory bowel disease », *BMJ*, vol. 351, p. h4416, sept. 2015, doi: 10.1136/bmj.h4416.
- [265] GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators, « The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 », *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 5, n° 1, p. 17-30, janv. 2020, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4.
- [266] S. R. Knowles, L. A. Graff, H. Wilding, C. Hewitt, L. Keefer, et A. Mikočka-Walus, « Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I », *Inflamm Bowel Dis*, vol. 24, n° 4, p. 742-751, mars 2018, doi: 10.1093/ibd/izx100.
- [267] I. Khan *et al.*, « Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome », *Pathogens*, vol. 8, n° 3, p. E126, août 2019, doi: 10.3390/pathogens8030126.
- [268] A. Haj-Mirzaian *et al.*, « Anxiety- and Depressive-Like Behaviors are Associated with Altered Hippocampal Energy and Inflammatory Status in a Mouse Model of Crohn's Disease », *Neuroscience*, vol. 366, p. 124-137, déc. 2017, doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.10.023.
- [269] P. Bercik *et al.*, « Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice », *Gastroenterology*, vol. 139, n° 6, p. 2102-2112.e1, déc. 2010, doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.063.

- [270] P. Bercik *et al.*, « The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice », *Gastroenterology*, vol. 141, n° 2, p. 599-609, 609.e1-3, août 2011, doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
- [271] M. T. Alam, G. C. A. Amos, A. R. J. Murphy, S. Murch, E. M. H. Wellington, et R. P. Arasaradnam, « Microbial imbalance in inflammatory bowel disease patients at different taxonomic levels », *Gut Pathog*, vol. 12, p. 1, 2020, doi: 10.1186/s13099-019-0341-6.
- [272] B. Barberio, M. Zamani, C. J. Black, E. V. Savarino, et A. C. Ford, « Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis », *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 6, n° 5, p. 359-370, mai 2021, doi: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5.
- [273] B. Zhang *et al.*, « Inflammatory bowel disease is associated with higher dementia risk: a nationwide longitudinal study », *Gut*, vol. 70, n° 1, p. 85-91, janv. 2021, doi: 10.1136/gutjnl-2020-320789.
- [274] « Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve | PNAS ». <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1102999108> (consulté le 27 juin 2022).
- [275] C. R. Martin, V. Osadchiy, A. Kalani, et E. A. Mayer, « The Brain-Gut-Microbiome Axis », *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, vol. 6, n° 2, p. 133-148, avr. 2018, doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
- [276] E. Y. Hsiao *et al.*, « Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders », *Cell*, vol. 155, n° 7, p. 1451-1463, déc. 2013, doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
- [277] E. M. Joyce et J. P. Roiser, « Cognitive heterogeneity in schizophrenia », *Curr Opin Psychiatry*, vol. 20, n° 3, p. 268-272, mai 2007, doi: 10.1097/YCO.0b013e3280ba4975.
- [278] N. Müller, E. Weidinger, B. Leitner, et M. J. Schwarz, « The role of inflammation in schizophrenia », *Front Neurosci*, vol. 9, p. 372, oct. 2015, doi: 10.3389/fnins.2015.00372.
- [279] B. J. Miller, P. Buckley, W. Seabolt, A. Mellor, et B. Kirkpatrick, « Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects », *Biol Psychiatry*, vol. 70, n° 7, p. 663-671, oct. 2011, doi: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013.
- [280] E. G. Severance, R. H. Yolken, et W. W. Eaton, « Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling », *Schizophr Res*, vol. 176, n° 1, p. 23-35, sept. 2016, doi: 10.1016/j.schres.2014.06.027.
- [281] F. Zhu *et al.*, « Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice », *Mol Psychiatry*, vol. 25, n° 11, p. 2905-2918, nov. 2020, doi: 10.1038/s41380-019-0475-4.
- [282] « Infectious Disease and Microbial Research - MA ». <https://www.thermofisher.com/ng/en/home/life-science/sequencing/dna-sequencing/microbial-sequencing/microbial-identification-ion-torrent-next-generation-sequencing.html> (consulté le 27 juin 2022).

- [283] P. Zheng *et al.*, « The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice », *Sci Adv*, vol. 5, n° 2, p. eaau8317, févr. 2019, doi: 10.1126/sciadv.aau8317.
- [284] J. West, R. F. Logan, R. B. Hubbard, et T. R. Card, « Risk of schizophrenia in people with coeliac disease, ulcerative colitis and Crohn's disease: a general population-based study », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 23, n° 1, p. 71-74, janv. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02720.x.
- [285] W. W. Eaton, M. G. Pedersen, P. R. Nielsen, et P. B. Mortensen, « Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis », *Bipolar Disord*, vol. 12, n° 6, p. 638-646, sept. 2010, doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x.
- [286] J. F. Ludvigsson *et al.*, « Association Between Inflammatory Bowel Disease and Psychiatric Morbidity and Suicide: A Swedish Nationwide Population-Based Cohort Study With Sibling Comparisons », *J Crohns Colitis*, vol. 15, n° 11, p. 1824-1836, nov. 2021, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab039.
- [287] C. N. Bernstein *et al.*, « Increased Burden of Psychiatric Disorders in Inflammatory Bowel Disease », *Inflamm Bowel Dis*, vol. 25, n° 2, p. 360-368, janv. 2019, doi: 10.1093/ibd/izy235.
- [288] T. Mäkikyrö *et al.*, « Comorbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference to schizophrenia: a 28 year follow-up of the 1966 northern Finland general population birth cohort », *Public Health*, vol. 112, n° 4, p. 221-228, juill. 1998, doi: 10.1038/sj.ph.1900455.
- [289] M. Viron, T. Baggett, M. Hill, et O. Freudenreich, « Schizophrenia for primary care providers: how to contribute to the care of a vulnerable patient population », *Am J Med*, vol. 125, n° 3, p. 223-230, mars 2012, doi: 10.1016/j.amjmed.2011.05.002.
- [290] K.-Y. Sung *et al.*, « Schizophrenia and risk of new-onset inflammatory bowel disease: a nationwide longitudinal study », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 55, n° 9, p. 1192-1201, 2022, doi: 10.1111/apt.16856.
- [291] J. G. Pouget, « The Emerging Immunogenetic Architecture of Schizophrenia », *Schizophr Bull*, vol. 44, n° 5, p. 993-1004, août 2018, doi: 10.1093/schbul/sby038.
- [292] E. G. Severance et R. H. Yolken, « Deciphering microbiome and neuroactive immune gene interactions in schizophrenia », *Neurobiology of Disease*, vol. 135, p. 104331, févr. 2020, doi: 10.1016/j.nbd.2018.11.016.
- [293] E. G. Severance *et al.*, « Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia », *Schizophr Res*, vol. 138, n° 1, p. 48-53, juin 2012, doi: 10.1016/j.schres.2012.02.025.
- [294] E. Schwarz *et al.*, « Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response », *Schizophr Res*, vol. 192, p. 398-403, févr. 2018, doi: 10.1016/j.schres.2017.04.017.
- [295] L. R. Lopetuso *et al.*, « Gut Microbiota in Health, Diverticular Disease, Irritable Bowel Syndrome, and Inflammatory Bowel Diseases: Time for Microbial Marker of Gastrointestinal Disorders », *Dig Dis*, vol. 36, n° 1, p. 56-65, 2018, doi: 10.1159/000477205.

- [296] F. Imhann *et al.*, « Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease », *Gut*, vol. 67, n° 1, p. 108-119, janv. 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2016-312135.
- [297] F. Zhu *et al.*, « Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice », *Mol Psychiatry*, vol. 25, n° 11, p. 2905-2918, nov. 2020, doi: 10.1038/s41380-019-0475-4.
- [298] E. Dudzińska *et al.*, « Increased expression of kynurenine aminotransferases mRNA in lymphocytes of patients with inflammatory bowel disease », *Therap Adv Gastroenterol*, vol. 12, p. 1756284819881304, oct. 2019, doi: 10.1177/1756284819881304.
- [299] C. R. Martin, V. Osadchiy, A. Kalani, et E. A. Mayer, « The Brain-Gut-Microbiome Axis », *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, vol. 6, n° 2, p. 133-148, avr. 2018, doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
- [300] B. Barberio, M. Zamani, C. J. Black, E. V. Savarino, et A. C. Ford, « Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis », *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, n° 5, p. 359-370, mai 2021, doi: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5.
- [301] L.-T. Kao, H.-C. Lin, et H.-C. Lee, « Inflammatory bowel disease and bipolar disorder: A population-based cross-sectional study », *Journal of Affective Disorders*, vol. 247, p. 120-124, mars 2019, doi: 10.1016/j.jad.2019.01.014.
- [302] « Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis - Eaton - 2010 - Bipolar Disorders - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x> (consulté le 4 juillet 2022).
- [303] R. M. Nakamura, M. Matsutani, et M. Barry, « Advances in clinical laboratory tests for inflammatory bowel disease », *Clinica Chimica Acta*, vol. 335, n° 1, p. 9-20, sept. 2003, doi: 10.1016/S0009-8981(03)00286-9.
- [304] E. Israeli *et al.*, « Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease », *Gut*, vol. 54, n° 9, p. 1232-1236, sept. 2005, doi: 10.1136/gut.2004.060228.
- [305] « Seroreactive marker for inflammatory bowel disease and associations with antibodies to dietary proteins in bipolar disorder - Severance - 2014 - Bipolar Disorders - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.12159> (consulté le 4 juillet 2022).
- [306] « The Oslo definitions for coeliac disease and related terms | Gut ». <https://gut.bmj.com/content/62/1/43?62/1/43r62/1/43> (consulté le 4 juillet 2022).
- [307] « Clinical management of coeliac disease - Ludvigsson - 2011 - Journal of Internal Medicine - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2796.2011.02379.x> (consulté le 4 juillet 2022).
- [308] « Coeliac disease - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617317968> (consulté le 4 juillet 2022).

- [309] K. Mustalahti *et al.*, « The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project », *Annals of Medicine*, vol. 42, n° 8, p. 587-595, déc. 2010, doi: 10.3109/07853890.2010.505931.
- [310] « Fatigue in adult coeliac disease - SINISCALCHI - 2005 - Alimentary Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2005.02619.x> (consulté le 4 juillet 2022).
- [311] « Increased risk of epilepsy in biopsy-verified celiac disease | Neurology ». <https://n.neurology.org/content/78/18/1401.short> (consulté le 4 juillet 2022).
- [312] J. F. Ludvigsson, J. Reutfors, U. Ösby, A. Ekbom, et S. M. Montgomery, « Coeliac disease and risk of mood disorders — A general population-based cohort study », *Journal of Affective Disorders*, vol. 99, n° 1, p. 117-126, avr. 2007, doi: 10.1016/j.jad.2006.08.032.
- [313] A. Butwicka, P. Lichtenstein, L. Frisé, C. Almqvist, H. Larsson, et J. F. Ludvigsson, « Celiac Disease Is Associated with Childhood Psychiatric Disorders: A Population-Based Study », *The Journal of Pediatrics*, vol. 184, p. 87-93.e1, mai 2017, doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.043.
- [314] B. Lebowitz *et al.*, « Psychiatric Disorders in Patients With a Diagnosis of Celiac Disease During Childhood From 1973 to 2016 », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 19, n° 10, p. 2093-2101.e13, oct. 2021, doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.018.
- [315] M. B. Haider, S. H. Dar, N. Merza, Y. Zafar, T. Tariq, et P. Naylor, « Sa1264: MENTAL HEALTH DISORDERS IN CELIAC DISEASE PATIENTS – A MULTIYEAR NATIONWIDE ANALYSIS », *Gastroenterology*, vol. 162, n° 7, p. S-360, mai 2022, doi: 10.1016/S0016-5085(22)60864-3.
- [316] M. Alkhayyat *et al.*, « Sa1013 EPIDEMIOLOGY AND PREVALENCE OF PSYCHIATRIC DISEASES IN CELIAC DISEASE IN THE US: A POPULATION BASED STUDY », *Gastroenterology*, vol. 158, n° 6, p. S-241-S-242, mai 2020, doi: 10.1016/S0016-5085(20)31289-0.
- [317] « Quality of Life of Adult Coeliac Patients Treated for 10 Years: Scandinavian Journal of Gastroenterology: Vol 33, No 9 ». <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/003655298750026949> (consulté le 4 juillet 2022).
- [318] T. Fera, B. Cascio, G. Angelini, S. Martini, et C. S. Guidetti, « Affective disorders and quality of life in adult coeliac disease patients on a gluten-free diet », *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 15, n° 12, p. 1287-1292, déc. 2003.
- [319] G. Addolorato, G. F. Stefanini, E. Capristo, F. Caputo, A. Gasbarrini, et G. Gasbarrini, « Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: a personality “trait” or a reactive illness », *Hepatogastroenterology*, vol. 43, n° 12, p. 1513-1517, nov. 1996.
- [320] S. Saibeni *et al.*, « Prevalence of Hyperhomocysteinemia in Adult Gluten-Sensitive Enteropathy at Diagnosis: Role of B12, Folate, and Genetics », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 3, n° 6, p. 574-580, juin 2005, doi: 10.1016/S1542-3565(05)00022-4.

- [321] « Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years - Hallert - 2002 - Alimentary Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2036.2002.01283.x> (consulté le 4 juillet 2022).
- [322] S. K. Lee, W. Lo, L. Memeo, H. Rotterdam, et P. H. R. Green, « Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet », *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 57, n° 2, p. 187-191, févr. 2003, doi: 10.1067/mge.2003.54.
- [323] « Homocysteine and folate metabolism in depression - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584605002174> (consulté le 4 juillet 2022).
- [324] I. Bjelland, G. S. Tell, S. E. Vollset, H. Refsum, et P. M. Ueland, « Folate, Vitamin B12, Homocysteine, and the MTHFR 677C→T Polymorphism in Anxiety and Depression: The Hordaland Homocysteine Study », *Archives of General Psychiatry*, vol. 60, n° 6, p. 618-626, juin 2003, doi: 10.1001/archpsyc.60.6.618.
- [325] M. W. Carney, « Serum folate values in 423 psychiatric patients. », *Br Med J*, vol. 4, n° 5578, p. 512-516, déc. 1967.
- [326] « Vitamin B12, Folate, and Homocysteine in Depression: The Rotterdam Study | American Journal of Psychiatry ». <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.159.12.2099> (consulté le 4 juillet 2022).
- [327] « Acute Tryptophan Depletion. Part II: Clinical Effects and Implications - Caroline J. Bell, Sean D. Hood, David J. Nutt, 2005 ». <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1080/j.1440-1614.2005.01628.x> (consulté le 4 juillet 2022).
- [328] S. Russo *et al.*, « Tryptophan as a Link between Psychopathology and Somatic States », *Psychosomatic Medicine*, vol. 65, n° 4, p. 665-671, juill. 2003, doi: 10.1097/01.PSY.0000078188.74020.CC.
- [329] « Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. | Gut ». <https://gut.bmj.com/content/32/12/1478.abstract> (consulté le 4 juillet 2022).
- [330] P. A. Pynnönen, E. T. Isometsä, M. A. Verkasalo, E. Savilahti, et V. A. Aalberg, « Untreated Celiac Disease and Development of Mental Disorders in Children and Adolescents », *Psychosomatics*, vol. 43, n° 4, p. 331-334, juill. 2002, doi: 10.1176/appi.psy.43.4.331.
- [331] « Psychic Disturbances in Adult Coeliac Disease: III. Reduced Central Monoamine Metabolism and Signs of Depression: Scandinavian Journal of Gastroenterology: Vol 17, No 1 ». <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365528209181039> (consulté le 4 juillet 2022).
- [332] « Behçet's disease: global epidemiology of an Old Silk Road disease | British Journal of Ophthalmology ». <https://bjo.bmj.com/content/91/12/1573.1.short> (consulté le 4 juillet 2022).
- [333] I. Koca *et al.*, « The relationship between disease activity and depression and sleep quality in Behçet's disease patients », *Clin Rheumatol*, vol. 34, n° 7, p. 1259-1263, juill. 2015, doi: 10.1007/s10067-014-2632-0.

- [334] T. A. Gheita *et al.*, « Behçet's disease in Egypt: a multicenter nationwide study on 1526 adult patients and review of the literature », *Clinical Rheumatology*, vol. 38, n° 9, p. 2565-2575, 2019, doi: 10.1007/s10067-019-04570-w.
- [335] A. Greco *et al.*, « Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options », *Autoimmunity Reviews*, vol. 17, n° 6, p. 567-575, juin 2018, doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.006.
- [336] « Scopus - Document details - Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behçet's disease | Signed in ». https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0242659308&origin=inward&txGid=81b7fc7811c90dba086b68149c73d250&featureTOgglles=FEATURE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1 (consulté le 4 juillet 2022).
- [337] « An evaluation of depression, anxiety and fatigue in patients with Behçet's disease - Can Sandikci - 2019 - International Journal of Rheumatic Diseases - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.13411> (consulté le 4 juillet 2022).
- [338] R. M. Fawzy, S. F. Abd-Elmaksoud, et G. G. Elolemy, « Depression in Behçet's disease patients: Relationship with disease pattern, activity and quality of life », *The Egyptian Rheumatologist*, vol. 43, n° 4, p. 325-329, oct. 2021, doi: 10.1016/j.ejr.2020.11.001.
- [339] J. Lee *et al.*, « Association of sleep quality in Behcet disease with disease activity, depression, and quality of life in Korean population », *Korean J Intern Med*, vol. 32, n° 2, p. 352-359, mars 2017, doi: 10.3904/kjim.2016.367.
- [340] S. Can Sandikci, S. Colak, A. Omma, et M. E. Enecik, « An evaluation of depression, anxiety and fatigue in patients with Behçet's disease », *International Journal of Rheumatic Diseases*, vol. 22, n° 6, p. 974-979, 2019, doi: 10.1111/1756-185X.13411.
- [341] « Depression, Anxiety Levels and General Psychological Profile in Behçet's Disease - Abstract - Dermatology 2001, Vol. 203, No. 3 - Karger Publishers ». <https://www.karger.com/Article/Abstract/51756> (consulté le 4 juillet 2022).
- [342] « Fatigue in patients with Behçet's syndrome: relationship with quality of life, depression, anxiety, disability and disease activity - Ilhan - 2018 - International Journal of Rheumatic Diseases - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.12839> (consulté le 4 juillet 2022).
- [343] R. S. Epstein, N. A. Cummings, E. B. Sherwood, et D. R. Bergsma, « Psychiatric aspects of Behcet's syndrome », *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 14, n° 2, p. 161-172, juin 1970, doi: 10.1016/0022-3999(70)90026-7.
- [344] H. Yazici, E. Seyahi, G. Hatemi, et Y. Yazici, « Behçet syndrome: a contemporary view », *Nat Rev Rheumatol*, vol. 14, n° 2, Art. n° 2, févr. 2018, doi: 10.1038/nrrheum.2017.208.
- [345] R. Monastero *et al.*, « Cognitive impairment in Behçet's disease patients without overt neurological involvement », *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 220, n° 1, p. 99-104, mai 2004, doi: 10.1016/j.jns.2004.02.021.

- [346] E. S. Brown, D. A. Khan, et V. A. Nejtek, « The psychiatric side effects of corticosteroids », *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 83, n° 6, p. 495-504, déc. 1999, doi: 10.1016/S1081-1206(10)62858-X.
- [347] K. Wada *et al.*, « Corticosteroid-Induced Psychotic and Mood Disorders: Diagnosis Defined by DSM-IV and Clinical Pictures », *Psychosomatics*, vol. 42, n° 6, p. 461-466, nov. 2001, doi: 10.1176/appi.psy.42.6.461.
- [348] R. Talarico *et al.*, « SAT0172 Psychiatric Disorders in Behçet'S Disease: is It a Primary or Secondary Feature of the Disease? », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 72, n° Suppl 3, p. A639-A639, juin 2013, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-earl.1898.
- [349] I. Nkam et M.-J. Cottureau, « [Acute psychosis and Behçet's disease: a case report] », *Encephale*, vol. 32, n° 3 Pt 1, p. 385-388, juin 2006, doi: 10.1016/s0013-7006(06)77335-3.
- [350] O. Deniz *et al.*, « A case study of neuro-psycho-Behçet's syndrome presenting with psychotic attack », *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 111, n° 10, p. 877-879, déc. 2009, doi: 10.1016/j.clineuro.2009.07.009.
- [351] P. Patel, M. Steinschneider, A. Boneparth, et G. Lantos, « Neuro-Behçet disease presenting with acute psychosis in an adolescent », *J Child Neurol*, vol. 29, n° 9, p. NP86-91, sept. 2014, doi: 10.1177/0883073813504137.
- [352] E. I. Sato *et al.*, « Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES)(*) », vol. 42, p. 9, 2002.
- [353] N. M. Jorge Asano, M. das G. Wanderley de Sales Coriolano, B. J. Asano, et O. G. Lins, « Psychiatric comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review of the last 10 years », *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, vol. 53, n° 5, p. 431-437, sept. 2013, doi: 10.1016/S2255-5021(13)70114-7.
- [354] E. M. Zardi, A. Taccone, B. Marigliano, D. P. E. Margiotta, et A. Afeltra, « Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Tools for the diagnosis », *Autoimmunity Reviews*, vol. 13, n° 8, p. 831-839, août 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.002.
- [355] R. C. Ho *et al.*, « A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus », *Autoimmunity Reviews*, vol. 15, n° 2, p. 124-138, févr. 2016, doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003.
- [356] S. Yilmaz-Oner *et al.*, « Anxiety and depression predict quality of life in Turkish patients with systemic lupus erythematosus », *Clin Exp Rheumatol*, vol. 33, n° 3, p. 360-365, juin 2015.
- [357] M. Kheirandish *et al.*, « Prevalence and severity of depression and anxiety in patients with systemic lupus erythematosus: An epidemiologic study in Iranian patients », *Mod Rheumatol*, vol. 25, n° 3, p. 405-409, mai 2015, doi: 10.3109/14397595.2014.962241.
- [358] E. A. Bachen, M. A. Chesney, et L. A. Criswell, « Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus », *Arthritis Rheum*, vol. 61, n° 6, p. 822-829, juin 2009, doi: 10.1002/art.24519.
- [359] A. H, L. J, P. J, K. M, et H. A, « The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus », *Neurology*, vol. 57, n° 3, août 2001, doi: 10.1212/wnl.57.3.496.

- [360] A. Doria *et al.*, « Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants », *Rheumatology*, vol. 43, n° 12, p. 1580-1586, déc. 2004, doi: 10.1093/rheumatology/keh392.
- [361] G. Bogdanovic, L. Stojanovich, A. Djokovic, et N. Stanisavljevic, « Physical Activity Program Is Helpful for Improving Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus », *Tohoku J Exp Med*, vol. 237, n° 3, p. 193-199, nov. 2015, doi: 10.1620/tjem.237.193.
- [362] F. Matcham, L. Rayner, S. Steer, et M. Hotopf, « The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis », *Rheumatology*, vol. 52, n° 12, p. 2136-2148, déc. 2013, doi: 10.1093/rheumatology/ket169.
- [363] L. Zhang, T. Fu, R. Yin, Q. Zhang, et B. Shen, « Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis », *BMC Psychiatry*, vol. 17, n° 1, p. 70, févr. 2017, doi: 10.1186/s12888-017-1234-1.
- [364] C. M. Greco *et al.*, « Association between depression and coronary artery calcification in women with systemic lupus erythematosus », *Rheumatology*, vol. 48, n° 5, p. 576-581, mai 2009, doi: 10.1093/rheumatology/kep020.
- [365] B. Shen *et al.*, « The correlations of disease activity, socioeconomic status, quality of life, and depression/anxiety in Chinese patients with systemic lupus erythematosus », *Clin Dev Immunol*, vol. 2013, p. 270878, 2013, doi: 10.1155/2013/270878.
- [366] S. B. A. Y, M. Pk, et S. To, « Prevalence of depressive symptoms and anxiety in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis », *Age and ageing*, vol. 45, n° 2, mars 2016, doi: 10.1093/ageing/afw001.
- [367] L. Zhang *et al.*, « The correlations of socioeconomic status, disease activity, quality of life, and depression/anxiety in Chinese patients with rheumatoid arthritis », *Psychol Health Med*, vol. 22, n° 1, p. 28-36, janv. 2017, doi: 10.1080/13548506.2016.1198817.
- [368] A. Mak, C. S.-K. Tang, M.-F. Chan, A. A.-C. Cheak, et R. C.-M. Ho, « Damage accrual, cumulative glucocorticoid dose and depression predict anxiety in patients with systemic lupus erythematosus », *Clin Rheumatol*, vol. 30, n° 6, p. 795-803, juin 2011, doi: 10.1007/s10067-010-1651-8.
- [369] T. Sh, C. Pp, et M. A, « Active disease is independently associated with more severe anxiety rather than depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus », *Lupus*, vol. 24, n° 13, nov. 2015, doi: 10.1177/0961203315591026.
- [370] C. M. Greco *et al.*, « Association between depression and vascular disease in systemic lupus erythematosus », *J Rheumatol*, vol. 39, n° 2, p. 262-268, févr. 2012, doi: 10.3899/jrheum.110327.
- [371] C. C. Mok, K. L. Chan, et L. Y. Ho, « Association of depressive/anxiety symptoms with quality of life and work ability in patients with systemic lupus erythematosus », *Clin Exp Rheumatol*, vol. 34, n° 3, p. 389-395, juin 2016.
- [372] X. Lf *et al.*, « Prevalence and correlates of suicidal ideation in SLE inpatients: Chinese experience », *Rheumatology international*, vol. 32, n° 9, sept. 2012, doi: 10.1007/s00296-011-2043-3.

- [373] A. Buća, D. Perković, D. Martinović-Kaliterna, M. Vlastelica, et M. Titlić, « Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: diagnostic and clinical features according to revised ACR criteria », *Coll Antropol*, vol. 33, n° 1, p. 281-288, mars 2009.
- [374] A. Unterman, J. E. S. Nolte, M. Boaz, M. Abady, Y. Shoenfeld, et G. Zandman-Goddard, « Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis », *Semin Arthritis Rheum*, vol. 41, n° 1, p. 1-11, août 2011, doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.001.
- [375] M. B. Urowitz *et al.*, « American College of Rheumatology criteria at inception, and accrual over 5 years in the SLICC inception cohort », *J Rheumatol*, vol. 41, n° 5, p. 875-880, mai 2014, doi: 10.3899/jrheum.130704.
- [376] F. Wolfe, B. T. Walitt, R. S. Katz, et W. Häuser, « Symptoms, the Nature of Fibromyalgia, and Diagnostic and Statistical Manual 5 (DSM-5) Defined Mental Illness in Patients with Rheumatoid Arthritis and Fibromyalgia », *PLOS ONE*, vol. 9, n° 2, p. e88740, févr. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0088740.
- [377] M. Petri *et al.*, « Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 64, n° 8, p. 2677-2686, 2012, doi: 10.1002/art.34473.
- [378] L. Inês *et al.*, « Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort », *Arthritis Care & Research*, vol. 67, n° 8, p. 1180-1185, 2015, doi: 10.1002/acr.22539.
- [379] J. G. Hanly *et al.*, « Mood Disorders in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study », *Arthritis & Rheumatology*, vol. 67, n° 7, p. 1837-1847, 2015, doi: 10.1002/art.39111.
- [380] M. Levite, « GLUTAMATE RECEPTOR ANTIBODIES IN NEUROLOGICAL DISEASES: Anti-AMPA-GluR3 antibodies, Anti-NMDA-NR1 antibodies, Anti-NMDA-NR2A/B antibodies, Anti-mGluR1 antibodies or Anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: Epilepsy, Encephalitis, Cerebellar Ataxia, Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, Schizophrenia, Mania or Stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate Blood Brain Barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and Ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy », *J Neural Transm*, vol. 121, n° 8, p. 1029-1075, août 2014, doi: 10.1007/s00702-014-1193-3.
- [381] N. M. J. Asano, M. das G. W. de S. Coriolano, B. J. Asano, et O. G. Lins, « Psychiatric comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review of the last 10 years », *Rev. Bras. Reumatol.*, vol. 53, p. 431-437, oct. 2013.
- [382] « Schizophrenia among patients with systemic lupus erythematosus: population-based cross-sectional study », 2017.

- [383] R. Tandon, M. S. Keshavan, et H. A. Nasrallah, « Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology », *Schizophrenia Research*, vol. 102, n° 1, p. 1-18, juill. 2008, doi: 10.1016/j.schres.2008.04.011.
- [384] C.-A. W. Goldsmith et D. P. Rogers, « The Case for Autoimmunity in the Etiology of Schizophrenia », *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, vol. 28, n° 6, p. 730-741, 2008, doi: 10.1592/phco.28.6.730.
- [385] A. Watad *et al.*, « Hypothyroidism among SLE patients: Case–control study », *Autoimmunity Reviews*, vol. 15, n° 5, p. 484-486, mai 2016, doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.019.
- [386] A. L. Jones, B. J. Mowry, D. E. McLean, B. X. Mantzioris, M. P. Pender, et J. M. Greer, « Elevated levels of autoantibodies targeting the M1 muscarinic acetylcholine receptor and neurofilament medium in sera from subgroups of patients with schizophrenia », *Journal of Neuroimmunology*, vol. 269, n° 1, p. 68-75, avr. 2014, doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.02.008.
- [387] R. D. Strous et Y. Shoenfeld, « Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: A comprehensive model updated and revisited », *Journal of Autoimmunity*, vol. 27, n° 2, p. 71-80, sept. 2006, doi: 10.1016/j.jaut.2006.07.006.
- [388] R. Parisi, D. P. M. Symmons, C. E. M. Griffiths, et D. M. Ashcroft, « Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence », *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 133, n° 2, p. 377-385, févr. 2013, doi: 10.1038/jid.2012.339.
- [389] G. Lada, H. Chinoy, C. Heal, R. B. Warren, P. S. Talbot, et C. E. Kleyn, « Depression and Suicidality in Patients With Psoriasis and the Role of Psoriatic Arthritis: A Cross-sectional Study in a Tertiary Setting », *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*, janv. 2022, doi: 10.1016/j.jaclp.2021.12.007.
- [390] M. E. Benros, P. R. Nielsen, M. Nordentoft, W. W. Eaton, S. O. Dalton, et P. B. Mortensen, « Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Schizophrenia: A 30-Year Population-Based Register Study », *AJP*, vol. 168, n° 12, p. 1303-1310, déc. 2011, doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11030516.
- [391] E. Martín-Ortega, J. Palou, J. M. Mascaró, J. M. Martí, et A. Grañena, « Acral erythema: graft-vs-host disease or toxicoderma », *Arch Dermatol*, vol. 123, n° 4, p. 424, avr. 1987, doi: 10.1001/archderm.1987.01660280024004.
- [392] S.-J. Chen *et al.*, « Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study », *The British Journal of Psychiatry*, vol. 200, n° 5, p. 374-380, mai 2012, doi: 10.1192/bjp.bp.111.092098.
- [393] M. E. Benros, M. G. Pedersen, H. Rasmussen, W. W. Eaton, M. Nordentoft, et P. B. Mortensen, « A Nationwide Study on the Risk of Autoimmune Diseases in Individuals With a Personal or a Family History of Schizophrenia and Related Psychosis », *AJP*, vol. 171, n° 2, p. 218-226, févr. 2014, doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13010086.
- [394] M. E. Benros, W. W. Eaton, et P. B. Mortensen, « The Epidemiologic Evidence Linking Autoimmune Diseases and Psychosis », *Biological Psychiatry*, vol. 75, n° 4, p. 300-306, févr. 2014, doi: 10.1016/j.biopsych.2013.09.023.

- [395] A.-K. Försti, J. Jokelainen, M. Timonen, et K. Tasanen, « Increasing incidence of bullous pemphigoid in Northern Finland: a retrospective database study in Oulu University Hospital », *Br J Dermatol*, vol. 171, n° 5, p. 1223-1226, nov. 2014, doi: 10.1111/bjd.13189.
- [396] P. Joly *et al.*, « Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France », *J Invest Dermatol*, vol. 132, n° 8, p. 1998-2004, août 2012, doi: 10.1038/jid.2012.35.
- [397] E. Schmidt et D. Zillikens, « Pemphigoid diseases », *Lancet*, vol. 381, n° 9863, p. 320-332, janv. 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61140-4.
- [398] K. E. Brick *et al.*, « A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders », *J Am Acad Dermatol*, vol. 71, n° 6, p. 1191-1197, déc. 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.052.
- [399] S. M. Langan, R. W. Groves, et J. West, « The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study », *J Invest Dermatol*, vol. 131, n° 3, p. 631-636, mars 2011, doi: 10.1038/jid.2010.357.
- [400] A. Seppänen, « Collagen XVII: a shared antigen in neurodermatological interactions? », *Clin Dev Immunol*, vol. 2013, p. 240570, 2013, doi: 10.1155/2013/240570.
- [401] K. Künzli, B. Favre, M. Chofflon, et L. Borradori, « One gene but different proteins and diseases: the complexity of dystonin and bullous pemphigoid antigen 1 », *Exp Dermatol*, vol. 25, n° 1, p. 10-16, janv. 2016, doi: 10.1111/exd.12877.
- [402] Y. J. Chen *et al.*, « Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study », *Br J Dermatol*, vol. 165, n° 3, p. 593-599, sept. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10386.x.
- [403] S. Bastuji-Garin *et al.*, « Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study », *J Invest Dermatol*, vol. 131, n° 3, p. 637-643, mars 2011, doi: 10.1038/jid.2010.301.
- [404] A.-K. Försti *et al.*, « Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid – a nationwide Finnish Care Register study », *Sci Rep*, vol. 6, p. 37125, nov. 2016, doi: 10.1038/srep37125.
- [405] C. E. Cox, J. F. Donohue, C. D. Brown, Y. P. Kataria, et M. A. Judson, « Health-Related Quality of Life of Persons With Sarcoidosis », *Chest*, vol. 125, n° 3, p. 997-1004, mars 2004, doi: 10.1378/chest.125.3.997.
- [406] M. Drent, R. Wirnsberger, M. Breteler, L. M. M. Kock, J. De Vries, et E. F. M. Wouters, « Quality of life and depressive symptoms in patients suffering from sarcoidosis », *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*, vol. 15, p. 59-66, mars 1998.
- [407] J. De Vries, M. Drent, G. L. Van Heck, et E. F. Wouters, « Quality of life in sarcoidosis: a comparison between members of a patient organisation and a random sample », *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, vol. 15, n° 2, p. 183-188, sept. 1998.
- [408] « Depression in Sarcoidosis | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine ». <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.163.2.2004177> (consulté le 5 juillet 2022).
- [409] E. A. Klonoff et M. E. Kleinhenz, « Psychological factors in sarcoidosis: the relationship between life stress and pulmonary function », *Sarcoidosis*, vol. 10, n° 2, p. 118-124, sept. 1993.

- [410] Y. Yamada *et al.*, « Influence of stressful life events on the onset of sarcoidosis », *Respirology*, vol. 8, n° 2, p. 186-191, 2003, doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00456.x.
- [411] A. Goracci *et al.*, « Quality of life, anxiety and depression in Sarcoidosis », *General Hospital Psychiatry*, vol. 30, n° 5, p. 441-445, sept. 2008, doi: 10.1016/j.genhosppsy.2008.04.010.
- [412] R. A. Marrie *et al.*, « L'incidence et la prévalence des troubles psychiatriques dans la sclérose en plaques : une revue systématique », *Mult Scler*, vol. 21, n° 3, p. 305-317, mars 2015, doi: 10.1177/1352458514564487.
- [413] Y.-C. Huang *et al.*, « Risk of Psychiatric Disorders in Multiple Sclerosis: A Nationwide Cohort Study in an Asian Population », *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 17, p. 587-604, janv. 2021, doi: 10.2147/ndt.s268360.
- [414] F. E. Lotrich, H. El-Gabalawy, L. C. Guenther, et C. F. Ware, « The Role of Inflammation in the Pathophysiology of Depression: Different Treatments and Their Effects », *The Journal of Rheumatology Supplement*, vol. 88, p. 48-54, nov. 2011, doi: 10.3899/jrheum.110903.
- [415] R. Murphy *et al.*, « Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis », *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 88, n° 8, p. 697-708, août 2017, doi: 10.1136/jnnp-2016-315367.
- [416] A. Feinstein, « Multiple sclerosis and depression », *Mult Scler*, vol. 17, n° 11, p. 1276-1281, nov. 2011, doi: 10.1177/1352458511417835.
- [417] C. Konradi, S. E. Sillivan, et H. B. Clay, « Mitochondria, oligodendrocytes and inflammation in bipolar disorder: Evidence from transcriptome studies points to intriguing parallels with multiple sclerosis », *Neurobiology of Disease*, vol. 45, n° 1, p. 37-47, janv. 2012, doi: 10.1016/j.nbd.2011.01.025.
- [418] R. Yadav et A. S. Zigmond, « Temporal lobe lesions and psychosis in multiple sclerosis », *Case Reports*, vol. 2010, p. bcr0120102651, janv. 2010, doi: 10.1136/bcr.01.2010.2651.
- [419] S. L. Minden, J. Orav, et J. J. Schildkraut, « Hypomanic reactions to ACTH and prednisone treatment for multiple sclerosis », *Neurology*, vol. 38, n° 10, p. 1631-1631, oct. 1988, doi: 10.1212/WNL.38.10.1631.
- [420] M. Ciriaco *et al.*, « Corticosteroid-related central nervous system side effects », *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, vol. 4, n° 1_suppl, p. S94-S98, déc. 2013, doi: 10.4103/0976-500X.120975.
- [421] S. B. Patten, L. M. Metz, et M. A. Reimer, « Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population », *Mult Scler*, vol. 6, n° 2, p. 115-120, avr. 2000, doi: 10.1177/135245850000600210.
- [422] D. B. Cines et V. S. Blanchette, « Immune thrombocytopenic purpura », *N Engl J Med*, vol. 346, n° 13, p. 995-1008, mars 2002, doi: 10.1056/NEJMra010501.
- [423] J. N. George, « Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura », *J Thromb Haemost*, vol. 4, n° 8, p. 1664-1672, août 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02013.x.
- [424] T. Gernsheimer, « Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura », *Eur J Haematol Suppl*, n° 69, p. 3-8, févr. 2008, doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00998.x.

- [425] J. Yacobovich, S. Revel-Vilk, et H. Tamary, « Childhood immune thrombocytopenia--who will spontaneously recover? », *Semin Hematol*, vol. 50 Suppl 1, p. S71-74, janv. 2013, doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.03.013.
- [426] C. E. Neunert *et al.*, « Relationships among bleeding severity, health-related quality of life, and platelet count in children with immune thrombocytopenic purpura », *Pediatr Blood Cancer*, vol. 53, n° 4, p. 652-654, oct. 2009, doi: 10.1002/pbc.21978.
- [427] M. Michel, « Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients », *Eur J Haematol Suppl*, n° 71, p. 3-7, mars 2009, doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01206.x.
- [428] S. Yahia *et al.*, « Psychiatric Disorders and Quality of Life in Egyptian Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: A Single Center Study », *Indian J Hematol Blood Transfus*, vol. 35, n° 2, p. 347-351, avr. 2019, doi: 10.1007/s12288-018-1031-0.
- [429] C. S. Koblenzer, « Psychosomatic concepts in dermatology. A dermatologist-psychoanalyst's viewpoint », *Arch Dermatol*, vol. 119, n° 6, p. 501-512, juin 1983.
- [430] M. A. Gupta et J. J. Voorhees, « Psychosomatic dermatology. Is it relevant? », *Arch Dermatol*, vol. 126, n° 1, p. 90-93, janv. 1990.
- [431] « Agrawal: Vitiligo etiopathogenesis and therapy: A Review - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Maharaja+Sayajirao+Univ+Baroda&title=Vitiligo+etiopathogenesis+and+therapy+%E2%80%93+A+review&author=D+Agrawal&author=MH+Sahani&author=S+Gupta&author=R+Begum&volume=48&publication_year=2001&pages=97-106& (consulté le 7 juillet 2022).
- [432] S. Sarkar, T. Sarkar, A. Sarkar, et S. Das, « Vitiligo and Psychiatric Morbidity: A Profile from a Vitiligo Clinic of a Rural-based Tertiary Care Center of Eastern India », *Indian J Dermatol*, vol. 63, n° 4, p. 281-284, 2018, doi: 10.4103/ijd.IJD_142_18.
- [433] B. A. Salzer et K. U. Schallreuter, « Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with impaired catecholamine metabolism », *Dermatology*, vol. 190, n° 2, p. 109-115, 1995, doi: 10.1159/000246657.
- [434] L. Papadopoulos, R. Bor, et C. Legg, « Coping with the disfiguring effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioural therapy », *Br J Med Psychol*, vol. 72 (Pt 3), p. 385-396, sept. 1999, doi: 10.1348/000711299160077.
- [435] B. Barankin et J. DeKoven, « Psychosocial effect of common skin diseases », *Can Fam Physician*, vol. 48, p. 712-716, avr. 2002.
- [436] M. M. Chren, R. J. Lasek, L. M. Quinn, E. N. Mostow, et S. J. Zyzanski, « Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness », *J Invest Dermatol*, vol. 107, n° 5, p. 707-713, nov. 1996, doi: 10.1111/1523-1747.ep12365600.
- [437] K. Ongenaes, L. Beelaert, N. van Geel, et J.-M. Naeyaert, « Psychosocial effects of vitiligo », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 20, n° 1, p. 1-8, janv. 2006, doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01369.x.
- [438] A. Firooz, N. Bouzari, N. Fallah, B. Ghazisaidi, M. R. Firoozabadi, et Y. Dowlati, « What patients with vitiligo believe about their condition », *Int J Dermatol*, vol. 43, n° 11, p. 811-814, nov. 2004, doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02059.x.