

Dysrégulation immunitaire et pathologie mentale. À propos d'un cas d'adolescent

Agathe Ces¹
Gérard Shadili¹
Olivier Guilbaud²
Maurice Corcos¹

¹ Département de psychiatrie de l'adolescent et de l'adulte jeune du Pr Corcos, Institut mutualiste Montsouris, 75014 Paris, France

² Centre hospitalier universitaire vaudois, rue du Bugnon 46, 1005 Lausanne, Suisse

Rubrique dirigée par Martin Reça

Résumé. L'adolescence est une période de transformations biologiques, psychologiques et psychosociales pendant laquelle s'opèrent des mutations internes. À partir d'un cas clinique d'adolescent présentant une maladie de Crohn concomitamment à des troubles psychiatriques, notre intérêt s'est porté sur la coexistence de trois entités pathologiques (maladie de Crohn [MC], dépression et symptomatologie schizophrénique) et les liens physiopathologiques existants entre celles-ci.

Nous réaliserons une revue actualisée et non exhaustive de la littérature et les possibles orientations thérapeutiques associées.

Mots clés : adolescent, maladie de Crohn, pathologie psychiatrique, cas clinique, maladie inflammatoire, déficit immunitaire, gastroentérologie

Abstract. Immune dysregulation and mental pathology. About an adolescent case. Adolescence is a period of biological, psychological, and psychosocial transformations during which internal mutations take place. On the basis of a clinical case of a teenager presenting with Crohn's disease concomitantly with psychiatric disorders, we will discuss our interest concerning the coexistence of three pathological entities (Crohn's disease (CD), depression, and schizophrenic symptomatology), as well as the physiopathological links between them.

We will carry out an updated and non-exhaustive review of the literature and possible associated therapeutic orientations.

Key words: Adolescent, Crohn's disease, psychiatric pathology, clinical case, inflammatory disease, immunodeficiency, gastroenterology

Resumen. Disregulación inmunitaria y patología mental. Sobre un caso de adolescente. La adolescencia es un periodo de transformaciones biológicas, psicológicas y psicosociales durante el que obran mutaciones internas. A partir de un caso clínico de adolescente con una enfermedad de Crohn concomitantemente con trastornos psiquiátricos, nuestro interés se centró en la coexistencia de tres entidades patológicas (Enfermedad de Crohn (MC, por las siglas en francés), depresión y sintomatología esquizofrénica) y los vínculos fisiopatológicos existentes entre las mismas.

Realizaremos un repaso actualizado y no exhaustivo de la literatura y las posibles orientaciones terapéuticas asociadas.

Palabras claves: adolescente, enfermedad de Crohn, patología psiquiátrica, caso clínico, enfermedad inflamatoria, déficit inmunitario, gastroenterología

Introduction

L'adolescence est une période de transformations biologiques, psychologiques et psychosociales pendant laquelle s'opèrent des mutations internes. C'est aussi un âge où s'installent la plupart des pathologies psychiatriques de l'âge adulte souvent, dans un premier temps, sous forme de symptômes prémorbides aspécifiques. L'intrication de symptômes psychiatriques et digestifs est fréquente. Cela peut compliquer les diagnostics et par voie de conséquence l'approche thérapeutique, selon le service qui les prend en charge. L'apparition d'une schizophrénie lors d'une dépression atypique reste la crainte de tout psychiatre devant la

présence de symptômes d'apparence psychotique. Fort heureusement elle reste une affection rare (1 % de la population générale). Par ailleurs, souvent, chaque symptôme pris isolément ne peut pas être considéré comme pathognomonique d'une affection psychiatrique ou d'une organisation particulière de la personnalité [1]. En effet, les mêmes mécanismes de défenses ainsi que leur expression phénotypique sont présents lors de « la crise vitale » que constitue l'adolescence où la pensée se différencie de celle de l'enfant avec la recherche de sens pour tous les aspects de son expérience au monde, l'interrogation sur soi et des questionnements sur l'amour, l'amitié, la société, la justice, la religion, la moralité, la vie et la mort qui mettent à mal sa sécurité narcissique.

Ainsi, l'un des enjeux de la psychiatrie de l'adolescent est de savoir faire la distinction entre le normal et le pathologique afin de ne pas passer à côté d'une patholo-

Correspondance : G. Shadili
<gerard.shadili@imm.fr>

gie avérée ou, au contraire, de ne pas surdiagnostiquer psychiatriquement un pseudo-trouble.

Le cas présenté dans cet article illustre de manière paradigmatique les interactions bidirectionnelles entre soma et psyché sans que l'on puisse en référer à un déterminisme psychique ou somatique univoque.

Dans cette présentation, nous discuterons nos difficultés diagnostiques devant le cas clinique d'un jeune patient de 17 ans (JP), hospitalisé dans un service de psychiatrie d'adolescent, pour l'évaluation de symptômes psychiatriques aspécifiques. Dans un deuxième temps, nous nous arrêterons sur l'apparition, durant sa prise en charge, d'une comorbidité somatique : « la maladie de Crohn », et nous discuterons de l'intrication somatopsychique entre maladie de Crohn et trouble psychiatrique autour d'une revue de la littérature non exhaustive.

Observation clinique

JP est un jeune patient de 17 ans hospitalisé dans le service de psychiatrie d'adolescents pour l'évaluation diagnostique dans les suites d'un repli au domicile avec déscolarisation complète survenus depuis un an et demi.

Dans ses antécédents familiaux, on retrouve un terrain anxiodépressif dans les deux familles parentales.

Du côté paternel, on note une dépressivité chez la grand-mère ; une alcoolo-dépendance avec fluctuations thymiques et crises suicidaires chez un oncle ainsi qu'une anxiété importante chez son propre père. Ce dernier rapporte des crises de « spasmophilie » survenant dans des contextes anxiogènes, ayant nécessité antérieurement un suivi psychologique.

Du côté maternel, on observe la notion de trouble dépressif chez un oncle et d'épisode dépressif majeur chez sa mère survenu suite à un licenciement professionnel. De même, la mère de JP semble très anxieuse et a recours, depuis quelques années, à différentes techniques de relaxation.

JP ne rapporte pas de consommation de toxiques et les différents dosages reviendront négatifs.

Sur le plan somatique, on note que son père a subi une résection colique partielle pour douleurs abdominales chroniques mais sans aucun diagnostic déterminé.

JP est le dernier d'une fratrie de deux, né 3 ans après son frère. La grossesse, l'accouchement et le post-partum se sont déroulés sans complication particulière. Le carnet de santé ne mentionne aucune anomalie neurodéveloppementale ou psychomotrice.

D'après sa famille, il a toujours bénéficié d'un bon entourage amical. Il aime le sport et joue depuis longtemps au football dans un club.

Ses parents sont mariés et travaillent tous les deux, son frère est parti poursuivre ses études en province. Les relations fraternelles étaient excellentes et les troubles de JP ont débuté concomitamment au départ du frère. JP exprime un besoin régulier de lui rendre visite, ce qu'il fait souvent.

La scolarité de JP est linéaire et sans difficulté jusqu'à la fin de la troisième où commence un absentéisme, sans raison objectivable, juste avant la passation de son brevet qu'il obtient malgré tout, ainsi qu'une admission en seconde générale. Alors qu'il était normalement assidu au début du premier trimestre, il commence à multiplier les absences scolaires les justifiant par des plaintes somatiques centrées sur la sphère orodigestive. Les douleurs abdominales deviennent invalidantes, imprévisibles et il se plaint d'une mauvaise haleine que lui seul semble percevoir et qui le handicaperait dans ses relations sociales. Cependant, à aucun moment il n'accepte d'aller consulter son médecin généraliste.

Progressivement, il déserte le lycée et vit reclus chez lui, surinvestissant les jeux vidéo. Il est en déphasage nyctéméral (joue jusque 3 heures, du matin) et modifie ses habitudes alimentaires (se restreint à 2 repas par jour). Apparaissent alors des troubles du comportement avec une intolérance à la frustration caractérisée par une hétéro agressivité dirigée contre ses parents lors des tentatives de limitation des jeux. À cela s'associe une étrangeté comportementale, JP maintenant une stimulation auditive permanente en écoutant plusieurs radios à la fois.

Sur le plan scolaire, il reçoit les devoirs à domicile et sa mère lui dispense quelques cours. Devant ces diverses modifications comportementales, une consultation pédopsychiatrique est mise en place. Rapidement il arrête de son propre chef le suivi, seuls ses parents continuent à consulter. Les autres tentatives de suivi vers d'autres praticiens seront sans succès, il arrête le suivi très rapidement. La symptomatologie évoque des plaintes hypochondriaques atypiques, phobie scolaire, phobie sociale, pragmatisme, procrastination, anhédonie, aboulie, hyperinvestissement dans les jeux vidéo qui semble le seul investissement cognitif, irritabilité et troubles du sommeil. Paradoxalement, JP ne se plaint de rien et considère que tout va bien hormis ses douleurs abdominales fréquentes mais supportables et sa mauvaise haleine. Devant l'échappement aux soins et l'incapacité des parents à imposer la prise en charge, une information préoccupante en vue d'une ordonnance de placement provisoire (OPP) est envisagée. Finalement, JP accepte de bénéficier de visites à domicile jusqu'à la fin de l'année scolaire.

En septembre, il fait sa rentrée pour son redoublement en seconde générale. La symptomatologie persiste à l'identique, les absences scolaires se répètent et la réclusion se réinstalle rapidement.

En octobre, il est adressé à un troisième pédopsychiatre. La symptomatologie est stationnaire. En novembre, il est décidé d'introduire un traitement antidépresseur par sertraline et d'hospitaliser JP dans une unité de crise. Mais l'hospitalisation temps plein ne peut se réaliser devant le refus de JP et l'ambivalence parentale. Un projet d'hôpital de jour est envisagé sans effet.

En janvier, un mois après l'introduction de la sertraline, alors même que les symptômes anxieux s'amenuisent, JP est pris de violentes douleurs abdominales avec épisode de diarrhées sanglantes. La sertraline est arrêtée devant une possible cause iatrogène d'autant que ce médicament peut donner des diarrhées et des saignements [2, 3]. Aucun autre psychotrope n'est introduit par la suite.

La protéine C réactive (CRP) est à 2 ce qui ne permet pas d'évoquer une pathologie inflammatoire chronique de premier abord. Cependant, la spécificité de la CRP est également imparfaite, il est en effet classique de constater une absence ou une élévation modérée de la CRP au cours de la maladie de Crohn (MC) en l'absence de tout symptôme. Ces limites font que la CRP ne peut pas, à l'heure actuelle, être utilisée dans la pratique courante pour discriminer de façon parfaitement fiable les patients ayant une maladie active de ceux ayant une maladie inactive. Il est possible que l'utilisation de la CRP ultrasensible améliore à l'avenir les performances du dosage [4].

Chez JP, des explorations endoscopiques concluent à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin de type MC.

De ce fait, il reçoit un traitement par 5 amino-salicylés 4 mg/j. La symptomatologie digestive s'amende mais lors d'une nouvelle poussée, l'administration de 5 amino-salicylés provoque une fébricule avec douleurs abdominales importantes et vomissements. JP consulte aux urgences où le diagnostic d'intolérance aux 5 amino-salicylés est posé. Il bénéficie alors d'une corticothérapie orale par prednisolone à 40 mg, dose à décroissance progressive. Profitant de sa présence à l'hôpital, il est transféré dans le service de psychiatrie pour l'évaluation de ses troubles psychiques.

À son arrivée dans le service, JP est calme mais son discours est désorganisé et incohérent. Il est rapidement pris en charge sur le plan somatique et bénéficie d'une corticothérapie orale qui permet la résolution de sa poussée inflammatoire. Étant très anémié du fait de ses rectorragies, il reçoit une perfusion de Venofer, levant légèrement l'asthénie. Mais persiste une impression de ralentissement psychique. La gastro-entérologue référente décide de ne pas commencer de traitement immunosuppresseur.

Sur le plan psychiatrique, il semble déconnecté de ses vécus corporels et son expression de la douleur est assez décalée par rapport à la douleur théorique qu'il s'attribue à l'Échelle visuelle analogique (EVA). Il est fatigué, amaigri, légèrement ralenti. Ses comportements sont inadaptés, à commencer par sa tenue vestimentaire (très couverte malgré une température ambiante élevée). Il passe beaucoup de temps devant le miroir, à s'observer. Son discours est pauvre, plaqué, peu authentique, ce qui génère quelques difficultés relationnelles avec les autres patients en début d'hospitalisation. Néanmoins, il parvient à s'intégrer. Il se plaint d'un apragmatisme gran-

dissant qu'il qualifie de « flemme » et rapporte une perte des intérêts avec difficultés de concentration et troubles du sommeil. Quand on le questionne sur les raisons de son absentéisme scolaire, il nous explique ne plus aller au lycée depuis un an et demi en disant : « puisque j'ai raté un cours, je ne peux pas me rendre au suivant », et ainsi de suite. Sa pensée est impénétrable, hermétique. Il décrit comme une phobie scolaire, faisant les trajets pour se rendre au lycée puis revenant sur ses pas une fois arrivé. Il s'arrange souvent pour ne rentrer chez lui qu'à l'heure normalement prévue, pour faire illusion et ne pas être mis en défaut.

Nous notons donc des symptômes psychotiques de type dissociatifs avec logique dysfonctionnelle, rigidité psychique, rationalisations morbides, trouble de la représentation psychique, JP semblant incapable d'accéder à un quelconque degré d'abstraction. Sa pensée, quasi-synchrétique, est très appauvrie. Il rapporte d'ailleurs un évidement progressif de sa pensée depuis la classe de troisième. Notons un déni partiel de ses troubles sans anxiété perceptible et de faibles capacités d'*insight*. Il n'existe pas d'idée délirante même si la conviction d'une haleine fétide handicapante interroge.

Sur le plan thymique, on retrouve une aboulie, et une anhédonie très importantes. Il n'y a pas d'idée noire, de culpabilité ou de mésestime. Sont également rapportées une insomnie et des modifications des habitudes alimentaires avec sélectivité et refus de la viande mais survenus concomitamment à la poussée inflammatoire de la maladie Crohn. On note aussi des rituels sans réelle symptomatologie anxieuse obsessionnelle : il fait plusieurs fois le tour de sa chambre, s'assure qu'elle est bien rangée, qu'il n'a rien oublié, pour toujours retarder l'heure du départ à l'école. Il décrit une angoisse majeure, envahissante, sans pouvoir en préciser l'objet mais néanmoins en lien avec ses éprouvés d'évidement de la pensée et d'apragmatisme.

Au cours des entretiens familiaux, les relations entre JP et son père sont froides et tendues. Les parents acceptent le traitement par olanzapine 7 mg, introduit devant la « symptomatologie dépressive atypique » ce qui conduit à une amélioration du contact ; il déclare que « ce médicament lui remplit la tête ». L'angoisse s'amenuise, ce qui lui permet d'en parler. Néanmoins, il persiste des éléments de dissociation.

Le projet construit est un retour progressif au lycée associé à l'hospitalisation temps plein avant la fin de l'année scolaire. JP y adhère partiellement, préférant se rendre au lycée tout en suivant les cours du CNED (Centre national d'enseignement à distance) pendant les heures de classe. Rapidement il manque les cours et rentre chez lui avant de retourner à l'hôpital à l'heure prévue. De nouveau, il est impossible de reprendre avec lui les raisons de son absentéisme.

Après un séjour de deux mois en hospitalisation à temps plein, il intègre l'unité de jour à sa demande et celle de ses parents. Il ne s'y rendra que la première

semaine, arrêtant de lui-même. Il est un temps suivi par un pédopsychiatre libéral.

Discussion diagnostique et psychopathologique

La diversité, l'aspécificité et le caractère transnosographique des symptômes ne permettent pas de poser facilement un diagnostic psychiatrique définitif, même s'il existe une forte présomption d'un trouble psychotique. De plus, l'intrication somatique complexifie la démarche diagnostique puisque beaucoup de symptômes somatiques et psychiques se chevauchent.

En effet, les douleurs abdominales représentent 5 à 10 % des motifs de recours aux services d'urgence (SU) [5, 6]. Les douleurs abdominales posent des problèmes diagnostics à tous les médecins et ce, même avec des moyens d'investigation. Le diagnostic reste inconnu ou flou voire ramené à des entités discutables pour environ 25 % des patients qui quittent les SU et pour 35 à 41 % des patients admis à l'hôpital [7-9].

Les symptômes associés manquent souvent de spécificité et les présentations atypiques de maladies communes sont fréquentes, compliquant encore la démarche diagnostique. L'éventail de diagnostics différentiels est large [10]. La douleur abdominale traduit soit une pathologie bénigne, soit comme ici peut révéler une pathologie chronique voire engageant possiblement le pronostic vital en fonction de complications diverses, et nécessitant une prise en charge thérapeutique rapide, voire urgente [10].

Dans le cas de JP, nous retrouvons :

- des symptômes dissociatifs et déficitaires avec dissociation intellectuelle, diffluence verbale, incohérence, rationalisme morbide, altération du système logique, bizarrerie du comportement, évidemment de l'esprit, apragmatisme, retrait social ;
- une anxiété massive quasi-indicible ;
- un désordre thymique avec une aboulie, une anhédonie, des troubles du sommeil avec fatigue et asthénie.

Cette symptomatologie rassemble la majorité des symptômes prodromiques d'une possible schizophrénie débutante [11, 12]. D'après la CFTMEA (*Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent*) [13] R-2012, « la phase prodromique comporte une multitude de symptômes atypiques parmi lesquels les signes dits "négatifs" de la schizophrénie sont dominants, mais sur un mode mineur qui ne permet pas d'affirmer le diagnostic de schizophrénie mais fait craindre cette évolution ».

D'après la *Classification internationale des maladies* [14], il s'agit d'une schizophrénie sans précision, F20.9.

Dans le cas présent, on retrouve les signes définis par le DSM 5 (la cinquième édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* par l'American Psychiatric Association (APA)) [15]. Il y a un discours

désorganisé, un comportement également désorganisé ainsi que des symptômes négatifs comme la perte de la volonté, l'apragmatisme (critère A), un dysfonctionnement social et/ou des activités avec une incapacité à atteindre le niveau de relation interpersonnelle, scolaire (critère B), d'une durée supérieure ou égale à 6 mois (critère C), l'exclusion d'un trouble schizo-affectif ou thymique (critère D), l'exclusion d'une affection générale ou due à une substance (critère E). L'amélioration sous neuroleptique atypique peut être considérée comme un argument supplémentaire en faveur de ce diagnostic, même si elle fut partielle.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'épisode dépressif majeur sévère avec symptômes psychotiques (F32.3) doit être évoqué devant les antécédents anxiodépressifs familiaux ainsi que l'apragmatisme, l'irritabilité, l'anhédonie, le manque d'initiative, les troubles de la concentration, le décalage nyctéméral et les manifestations somatiques (douleurs abdominales). Seulement, il n'y a pas d'humeur dépressive, pas de pensée de mort ou d'autodépréciation ni de culpabilité. À l'entrée, le score à l'échelle de Montgomery-Asberg est de 16/60 (Le seuil de dépression est fixé à 15 sur l'échelle de MADRS).

Le diagnostic de trouble anxieux avec phobie grave (F41.9) peut également être discuté devant les antécédents familiaux et le symptôme phobie scolaire, anxiété de performance, la présence de rituels lors du départ pour l'école, l'évitement social conduisant à la désocialisation/déscolarisation et les manifestations physiques de l'anxiété (douleurs abdominales). Cependant, JP ne reconnaît pas le caractère pathologique de cette phobie scolaire et semble indifférent aux conséquences de sa déscolarisation.

Un trouble de l'adaptation avec anxiété (F43.28) pourrait aussi être évoqué mais les symptômes persistent malgré la mise à distance du facteur de stress (ici, le lycée).

Pour finir, d'un point de vue psychopathologique, il semble important de remarquer dans quel contexte environnemental et sur quel type de fonctionnement psychique surviennent ces symptômes. L'émergence des symptômes remonte au départ de son frère.

Le diagnostic d'état limite de l'enfance, avec prédominance schizotypique (trouble schizotypique, F21) peut être évoqué, devant les distorsions dans l'organisation mentale renforcées par l'hypothèse d'un rôle auxiliaire du moi tenu par le frère. Son départ a pu entraîner une perte de ce « moi subsidiaire stabilisateur de l'équilibre psychique », et être à l'origine de l'émergence des symptômes jusque-là contenus et/ou passés inaperçus. JP a développé des capacités d'adaptation mais il persiste des archaïsmes de la symbolisation et du fonctionnement mental (faux self, déni et distorsion de la

réalité, clivage). Le départ de son frère a pu raviver des angoisses de séparation, débordant les défenses fragiles du moi et générant un mouvement dépressif qu'il n'a pu contenir. La question de la séparation/individuation est vive, JP affirmant « je ne suis animé que par les autres, sinon je suis vide ».

Le bilan psychologique réalisé retrouve au *WISC-IV* (Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents, 4^e édition) des capacités intellectuelles hétérogènes mais dans la moyenne : vitesse de traitement intellectuel et graphomoteur supérieure à la moyenne ; les résultats à l'indice de raisonnement perceptif vont dans le sens de bonnes capacités d'abstraction, de manipulation mentale et de raisonnement abstrait. Les scores à l'indice de mémoire de travail sont dans la moyenne. Concernant le Rorschach, JP appréhende le test de manière très concrète. Il est relevé une difficulté à gérer ses émotions, le poussant dans l'inhibition : il y a mise à distance de la sphère affective au profit d'un investissement important de la pensée. Ces difficultés semblent s'inscrire dans un sentiment d'identité mal établi. On note une sensibilité à la relation et une difficulté à être en relation avec les autres le poussant au repli, ainsi qu'une difficulté à mobiliser son imaginaire. Une sensibilité dépressive apparaît, s'articulant autour de la dimension relationnelle.

Au total, on retiendra le diagnostic de symptômes prémorbides de la schizophrénie.

Discussion

Dans ce cas clinique, notre intérêt s'est porté sur la coexistence de trois entités pathologiques (maladie de Crohn [MC], dépression et symptomatologie schizophrénique) et sur les liens physiopathologiques existants entre celles-ci.

La MC est une pathologie inflammatoire chronique caractérisée par une réponse inflammatoire excessive de la muqueuse digestive, évoluant par cycles de poussées/rémission. La MC de l'enfant est le plus souvent grave, ne serait-ce qu'en raison d'une plus longue durée d'évolution au cours de la vie. Son incidence a augmenté au cours des dernières décennies. Les adolescents et les préadolescents sont les plus affectés. Elle pose par conséquent des problèmes de prise en charge thérapeutique différents en fonction de l'âge, qu'il s'agisse des indications thérapeutiques, de la surveillance du traitement et de son observance, en particulier chez l'adolescent. L'importance du retentissement nutritionnel et le risque majeur de compromettre la taille définitive sont d'importantes spécificités pédiatriques justifiant d'éviter les corticoïdes à chaque fois que cela est possible et de recourir à un traitement nutritionnel en particulier par nutrition entérale [16]. L'existence d'antécédents familiaux de maladie inflammatoire du tube digestif (MITD) comme chez le père de JP, constitue

un important facteur de risque pour développer une MC. En effet, 30 % des patients chez lesquels est diagnostiquée une MC avant 20 ans ont, au moins, un antécédent familial de MITD (*versus* 18 % pour les patients diagnostiqués entre 20 et 39 ans et 13 % chez les sujets diagnostiqués après 40 ans) [16]. Une maladie se révélant tôt dans la vie, avec le potentiel de récurrence bien connu, mais imprévisible, de la MC, est *a priori* grave [16].

Une hypothèse pourrait être la libération inadéquate de cytokines responsable d'un déficit du contrôle immuno-régulateur [17]. Cependant, cela est débattu et des études ont conclu que la cause de la maladie de Crohn résiderait plutôt dans un système de défense trop faible. L'organisme surcompenserait secondairement par le biais d'une hyperactivité du système immunitaire, afin de contrer les conséquences de la première réaction trop faible [18, 19].

Par ailleurs, la littérature souligne l'importance que joue le système immunitaire dans la physiopathologie de la schizophrénie avec l'idée d'une meilleure compréhension de la maladie dont l'étiologie demeure toujours une inconnue ainsi que la possibilité d'identifier des biomarqueurs diagnostiques et pronostiques périphériques et l'espoir de trouver des innovations thérapeutiques à visée immuno-modulatrices [20, 21]. Il est intéressant de noter que de très nombreuses études et méta-analyses ont montré que la schizophrénie était associée à des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires élevés à tous les stades de la maladie [21]. De plus, les patients naïfs de traitement et présentant un premier épisode psychotique auraient une augmentation des cytokines pro-inflammatoires [20-22]. Les cytokines reviennent à des taux normaux après la rémission des symptômes soulignant le rôle possible de cet état inflammatoire dans la genèse des symptômes psychotiques [23, 24].

Selon une étude épidémiologique internationale, la maladie cœliaque pourrait constituer un facteur de risque de schizophrénie [25]. Un régime alimentaire sans céréale améliorerait la rémission des symptômes de la schizophrénie, et un marqueur génétique important identifié dans la maladie cœliaque se situe à proximité d'un gène lié à la schizophrénie.

William Eaton *et al.* [25] ont identifié près de 8000 patients de plus de 15 ans admis en service psychiatrique dans des hôpitaux danois, entre 1981 et 1998, pour schizophrénie et identifié toutes les histoires de maladie cœliaque, colite ulcéreuse et maladie de Crohn chez les schizophrènes, les contrôles et leurs familles.

Les résultats montrent que les personnes ayant des antécédents de maladie cœliaque multiplient par 3,2 le risque de schizophrénie. Pour la maladie de Crohn, ce risque est multiplié par 1,4 [25].

De même, la dépression, nouvellement redéfinie, pourrait être une pathologie inflammatoire [26-29] avec à nouveau des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires et de protéines inflammatoires de

phase aiguë. L'intensité de l'état dépressif serait proportionnelle aux taux de cytokines mesurés. La libération excessive de cytokines par les globules blancs macrophages est proportionnelle au score de l'échelle Hamilton et des niveaux élevés de TNF-alpha seraient un facteur de prédiction d'une non-réponse aux antidépresseurs. Les taux d'interleukine (1, 6 et 8) et de TNF-alpha mesurés dans le liquide cébrospinal des personnes ayant fait une tentative de suicide sont significativement plus élevés que dans la population générale. Par ailleurs, les niveaux sanguins de CRP pourraient constituer un biomarqueur de l'efficacité d'un traitement antidépresseur.

Manish *et al.* ont prescrit deux antidépresseurs chez 100 patients souffrant de dépression, l'escitalopram et le bupropion. Pour les patients qui présentaient un niveau de CRP inférieur à 1 milligramme par litre, l'escitalopram s'est avéré plus efficace avec un taux de rémission de 57 %, comparé à moins de 30 % pour l'autre traitement. L'association des deux traitements a été plus fructueuse pour les patients avec des taux de CRP plus élevés, avec un taux de rémission de 51 % comparé à 33 % pour la seule prise de l'escitalopram [30].

La littérature scientifique a montré que la prévalence vie entière des troubles anxiodépressifs dans une population MC est de 24 à 60 % durant les phases de rémission de MC (selon les études) soit 2 à 3 fois la fréquence en population générale. Lors d'une rechute, la prévalence peut atteindre 60 % [29].

Lévine *et al.* [31] identifient 4 profils de dépression : expression somatique prédominante /anhédonie/mésoestime/suicidalité. Bonaz *et al.* [32] ont montré le rôle clé de l'axe cerveau-tube digestif dans la vulnérabilité psychique au stress et les modulations immuno-psycho-neuro-endocrine chez les porteurs d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MICI). Helzer *et al.* [33] retrouvent une forte proportion de symptômes phobo-obsessionnels. Globalement, la symptomatologie anxiodépressive retrouvée est aspécifique et d'autant plus difficile à identifier que les symptômes somatiques et psychiques se chevauchent (fatigue, asthénie, douleurs abdominales) [31]. Corcos *et al.* [34] ont évoqué, dans une optique psychosomatique, l'hypothèse d'un lien étroit entre l'activation des cytokines pro-inflammatoires et les dépressions essentielles caractérisées par la présence des manifestations somatiques de la dépression (asthénie, fatigue, troubles du sommeil, anorexie) sans thymie dépressive franche rappelant par certains aspects les manifestations observées dans le *sickness behavior* [35]. Une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires a été également évoquée dans les cas de perte de poids observée dans la dépression ou l'anorexie [36, 37] que l'on peut retrouver aussi dans la MC.

La temporalité dans l'émergence des différentes pathologies est importante. De même que nous l'avons vu en ce qui concerne le pronostic de la MC, il en est de

même pour la dépression ou la schizophrénie. La dépression est une maladie grave avec un potentiel létal, par suicide (un dixième des personnes souffrant de dépression décède par suicide), mais aussi par la souffrance engendrée, son impact social (20 à 30 % d'entre elles présentent des formes chroniques et résistantes aux interventions thérapeutiques) et économique important [38]. Plus elle survient tôt, plus la durée de la maladie est étendue et le risque d'une durée de maladie non traitée plus important comme pour la schizophrénie, avec un pronostic plus péjoratif [39, 40].

De nombreuses études [33, 40] ont montré des résultats divergents concernant la relation temporelle entre l'émergence des troubles gastro-intestinaux et des symptômes psychiatriques, ce qui n'aide pas à déterminer la séquence physiopathologique entre dépression, schizophrénie et MC. Une étude réalisée par Guilbaud, Corcos, Lemann *et al.* [41] montrait une diminution des troubles dépressifs chez les patients atteints de MC au cours d'un traitement anti-TNF alpha pour leur maladie. Il reste néanmoins à préciser les modalités d'actions du traitement anti-cytokinique. Agit-il directement sur les symptômes dépressifs ou bien indirectement de par l'amélioration des symptômes somatiques de la MC ?

Il se pourrait que la dépression et les symptômes schizophréniques soient un épiphénomène. Mais plusieurs hypothèses, étayées par les recherches neurobiologiques actuelles comme nous l'avons mentionné, suggèrent que la MC, la dépression ou la schizophrénie pourraient aussi bien être des conséquences directes de l'activation immunitaire et de la réaction inflammatoire [40]. La dépression et le syndrome schizophrénique pourraient aussi être un facteur déclenchant ou aggravant de la pathologie digestive.

Des prélèvements *post mortem* de patients schizophrènes ont montré que 50 % présentaient une gastrite, 88 % des signes d'entérites et 92 % des signes de colites renforçant la certitude d'une association de l'inflammation du tube gastro-intestinal avec la schizophrénie [42]. Une pathologie psychiatrique est en effet observée chez 60 % à 85 % des patients souffrant de syndrome de l'intestin irritable (SII) [26].

Hypothèses physiopathologiques

La dysrégulation immunitaire, commune aux trois pathologies, suggère par l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (CPI) l'implication des dérivés nitrés et du stress oxydatif (DN&SO) dans leur physiopathologie [43]. Les CPI, en agissant sur la fonction neuro-endocrine par les voies de dégradation du tryptophane, stimulent les récepteurs NMDA extrasynaptiques, conduisant à la production de DN&SO puis à la dégénérescence neuronale.

Certains auteurs [20, 27, 44] s'accordent à dire que les symptômes dépressifs résultent de la diminution du taux

de sérotonine circulante consécutive à la dégradation du tryptophane.

Une seule étude conduite par Guloksuz *et al* [45], rapporte le lien entre le taux de tryptophane circulant après traitement par anti-TNF et les symptômes dépressifs chez des patients porteur d'une MC. Les résultats ne montrent pas de modification du ratio tryptophane/métabolites précurseurs, malgré une diminution des symptômes dépressifs, suggérant que la genèse de symptômes dépressifs est liée à l'hyposérotoninergie circulante mais aussi à la présence de dérivés du stress oxydatif.

Les CPI agissent aussi directement sur la microglie, provoquant une diminution de la neurogenèse hippocampique. De même des études *post mortem* de cerveaux de patients schizophrènes ont retrouvé une élévation des marqueurs inflammatoires ainsi que l'activation des cellules microgliales [20, 46], confirmée par la neuro-imagerie fonctionnelle [30, 45, 47].

Enfin, les CPI augmentent le taux de cortisol circulant en modulant l'expression des récepteurs glucocorticoïdes périphériques et inhibant le rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénargique (HPA). Les CPI modulent l'expression des récepteurs glucocorticoïdes, induisant une glucocortico-résistance [48].

Or, la communication neuroendocrine entre le système nerveux central et le tube digestif est médiée par les branches sympathique et parasympathique du système nerveux autonome et par l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénargique (HPA) lesquels sont associés à l'activité du cortex préfrontal et de l'amygdale [49].

Le nerf vague, reflet de la stimulation parasympathique, agit directement sur l'axe HPA en augmentant la production de cortisol et inhibant celle de TNF par l'intermédiaire de certains macrophages.

Deux études recherchent l'éventualité d'un déséquilibre dans cette homéostasie HPA-SNA [50, 51].

Pellissier *et al*. [52] ne notent pas de différence significative entre la symptomatologie anxiodépressive et l'intensité du tonus vagal dans une population MC mais une corrélation positive entre le taux nocturne de cortisol salivaire et les scores d'anxiété et de dépression.

Chez les sujets sains, il est observé que la stimulation matinale du nerf vague entraîne une diminution du taux nocturne de cortisol salivaire (rétrocontrôle négatif). Ce constat n'est pas fait dans le groupe MC, suggérant une déconnexion entre HPA et SNA au niveau du cortex préfrontal et de l'amygdale.

Ghia *et al*. [53] ont étudié le rôle du système parasympathique dans deux modèles de dépression induite : chez les souris aux comportements pseudo dépressifs, le taux d'acétylcholine colique (reflet de l'activation parasympathique) équivaut à celui observé chez des souris vagotomisées, suggérant une dysfonction du système parasympathique.

Enfin, le stress génère une augmentation de la perméabilité digestive et de la translocation bactérienne à

l'origine de modifications dans les interactions entre le tube digestif et le système nerveux central (SNC) [44].

Dans une étude, Mac Lean *et al*. [26] démontrent que les bactéries résidentes intestinales pourraient produire des substances actives sur le cerveau. Inversement, le cerveau pourrait aussi avoir un impact sur le microbiote intestinal. Utilisant un modèle de dépression chez la souris par ablation chirurgicale des bulbes olfactifs, ils observent une altération du microbiote intestinal et une augmentation du taux intracérébral de CRF (*corticotropin releasing factor*), neuromédiateur du stress libéré par l'hypothalamus. L'injection de CRF dans le cerveau de souris normales a permis de mettre en évidence une perturbation de la flore intestinale signant le caractère bidirectionnel de l'axe intestin-cerveau.

Par ailleurs, la motilité du côlon était différente après modification du microbiote intestinal, suggérant que les perturbations de la chimie cérébrale observée chez les patients souffrant de dépression et de schizophrénie pourraient modifier la physiologie colique [54].

La reconnaissance de l'existence de l'axe intestin-cerveau revêt une grande importance dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales et dans le syndrome de l'intestin irritable (SII). Une pathologie psychiatrique est en effet observée chez 60 % à 85 % des patients souffrant de SII, le plus fréquent des troubles fonctionnels intestinaux qui affecte 10 % à 12 % de la population générale et se manifeste par une douleur abdominale, une constipation, une diarrhée ou une alternance de ces deux symptômes [26].

À noter qu'une hypothèse met aussi en avant un lien possible entre la modification du microbiote du fait de la généralisation de l'utilisation du réfrigérateur et l'émergence de la MC, aussi bien dans le temps que dans l'espace [27]. Cette théorie de la chaîne du froid ferait un lien étiologique avec certaines bactéries psychotrophiques, capables de survivre et de se reproduire à basses températures, telles que *Listeria monocytogenes* ou *Yersinia enterocolitica* qui contribueraient au possible développement de la maladie [28].

Hypothèses thérapeutiques

Des essais thérapeutiques avec de nombreux anti-inflammatoires semblent montrer une certaine efficacité dans la dépression en adjonction au traitement antidépresseur conventionnel [55]. Une méta-analyse de 14 études (6262 participants) montre une efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des inhibiteurs cytokiniques [56] dans la dépression majeure.

Depuis mars 2014, la transplantation fécale est reconnue comme un médicament et la technique fait l'objet de recommandations émises par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) [57], ce qui permet son utilisation dans le cadre d'essais cliniques. L'hôpital Saint-Antoine à Paris teste, depuis 2014, l'efficacité de la

greffe de matière fécale sur la maladie de Crohn. Une étude chinoise a d'ailleurs montré son intérêt dans les maladies de Crohn réfractaires au traitement usuel [58] et une autre dans un cas avec fistulisation [59]. He et al. [60] ont montré chez une jeune femme souffrant de MC et d'épilepsie une récupération exceptionnelle à la fois de son épilepsie et de la MC avec normalisation des paramètres inflammatoires *via* une transplantation fécale.

Par ailleurs une transplantation fécale a été couronnée de succès dans un cas de maladie de Gilles de la Tourette [61].

Conclusion

La MC, le syndrome anxiodépressif et la schizophrénie sont au carrefour de spécialités somatique et psychiatrique et leur corrélation symptomatologique rend difficile leur diagnostic, particulièrement à l'adolescence. Le cas présenté dans cet article illustre de manière paradigmatique les interactions bidirectionnelles entre soma et psyché sans que l'on puisse en référer à un déterminisme psychique ou somatique univoque. L'approche psychosomatique dans une approche holistique trouve, dans ce contexte, toute sa pertinence. Cela pourrait ouvrir des perspectives thérapeutiques qu'il serait important d'étudier. La meilleure connaissance de leurs interactions par les professionnels, ainsi qu'une prise en charge pluridisciplinaire incluant la médecine générale, la pédiatrie, la gastro-entérologie et la psychiatrie est essentielle pour un traitement précoce et adapté.

Liens d'intérêt L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Botbol M, Jardri R, Barrère Y, Speranza M. Psychoses à l'adolescence. *EMC Pédiopsychiatrie* 2015 ; 12 ; 1 : 1-11 [Article 37-215-B-30].
2. Richter JA, Patrie JT, Richter RP, et al. Bleeding after percutaneous endoscopic gastrostomy is linked to serotonin reuptake inhibitors, not aspirin or clopidogrel. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 74 : 22-34.
3. Lee YC, Shau WY, Chang CH, Chen ST, Lin MS, Lai MS. Antidepressant use and the risk of upper gastrointestinal bleeding in psychiatric patients : a nationwide cohort study in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol* 2012 ; 32 : 518-24.
4. Lémann M. Bulletin MICI. *La Lettre de l'hépatogastroentérologue* 2005 ; 8 : S4.
5. Brewer BJ, Golden GT, Hitch DC, et al. Abdominal pain. An analysis of 1000 consecutive cases in a University Hospital emergency room. *Am J Surg* 1976 ; 131 : 219-23.
6. De Dombal FT. Acute abdominal pain in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 1994 ; 19 : 331-5.
7. Kamin RA, Nowicki TA, Courtney DS, Powers RD. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 2003 ; 21 : 61-72, vi.
8. Lewis LM, Banet GA, Blanda M, Hustey FM, Meldon SW, Gerson LW. Etiology and clinical course of abdominal pain in senior patients : a prospective, multicenter study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005 ; 60 : 1071-6.
9. Marco CA, Schoenfeld CN, Keyl PM, Menkes ED, Doehring MC. Abdominal pain in geriatric emergency patients : variables associated with adverse outcomes. *Acad Emerg Med* 1998 ; 5 : 1163-8.
10. Oulhaci de Saussure W, Anderegg E, Sarasin F. Quand référer aux urgences un patient présentant des douleurs abdominales ? *Rev Med Suisse* 2010 ; 6 : 1546-9.
11. El Khazen C. Les symptômes prodromiques de la schizophrénie. *L'Encéphale* 2003 ; 29, 6 : 469-77.
12. Teyssier JR. Prodromes de la schizophrénie : consensus ou confusion. *L'Encéphale* 2013 ; 39, S1 : 1-7.
13. Misès R (dir.) et al. Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent. R2010. 2012. Rennes : Presses de l'Ehesp, 2012. ISBN 2810900825.
14. WHO. *International Classification of Diseases (ICD-10)* 2008.
15. *DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson. 2012. p. 1200.
16. Goulet O. *Maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent : Facteurs étiologiques, diagnostic et thérapeutique*. Communication aux XXXIII^{es} Journées de Techniques avancées. Point-à-Pitre, 2018.
17. Hoang P, Jewell DP. Les cytokines dans la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. *Acta Endosc* 1991 ; 21 : 233. doi: 10.1007/BF02968711.
18. Coulombe F, Behr M. Crohn's disease as an immune deficiency? *The Lancet* 2009 ; 374 : 769-70.
19. Marks D, Harbord M, MacAllister R, et al. Defective acute inflammation in Crohn's disease : a clinical investigation. *The Lancet* 2006 ; 367 : 668-78.
20. Ellul P, Fond G. Focus sur la schizophrénie : infections, auto-immunité et dysbiose intestinale. *L'Information psychiatrique* 2016 ; 92 : 797-802. doi: 10.1684/ipe.2016.1559.
21. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, et al. Inflammation and immunity in schizophrenia : implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry* 2015 ; 2 : 258-270. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9. Epub 2015 Feb 25.
22. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia : a systematic review of population-based studies. *Psychol Med* 2013 ; 43 : 239-57.
23. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia : clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011 ; 70 : 663-71.
24. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis : a systematic review and metaanalysis. *Schizophr Res* 2014 ; 155 : 101-8.
25. Eaton W, Mortensen PB, Agerbo E, Byrne M, Mors O, Ewald H. « Coeliac disease and schizophrenia : population based case control study with linkage of Danish national registers ». *BMJ* 2004 ; 328 : 438-9. doi: 10.1136/bmj.328.7437.438.
26. McLean PG, Bergonzelli GE, Collins SM, Bercik P. Targeting the microbiota-gut-brain axis to modulate behavior : Which bacterial strain will translate best to humans? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012 ; 109 : E174. doi: 10.1073/pnas.1118626109.
27. Fond G. Causes et conséquences de l'inflammation dans la dépression majeure et applications thérapeutiques potentielles. *L'Information psychiatrique* 2016 ; 92 : 803-8. doi: 10.1684/ipe.2016.1560.
28. Bluthé RM, Walter V, Parnet P, et al. Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. *C R Acad Sci III* 1994 ; 317 : 499-503.
29. Szigethy E. Depressive symptoms and inflammatory bowel disease in children and adolescents : a cross-sectional study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; 39 : 395-403.
30. Manish KJ, Minhajuddin A, Gadad BS, Greer T, Grannemann B, Soyombo A, et al. Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the CO-MED trial. *Psychoneuroendocrinology* 2017 ; 78 : 105-13.
31. Levine A. Inflammatory Versus Non-inflammatory Predictors of Specific Depressive Symptoms in a Large Pediatric Cohort with YI O-017 IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 752-62.
32. Bonaz B. Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2013 ; 144 : 36-49.

33. Helzer JE. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. *Gastroenterology* 1984; 86: 324-30.
34. Corcos M, Guilbaud O, Hjalmarsson L, Chambry J, Jeammet P. Cytokines and depression : an analogic approach. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 105-10.
35. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior : where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001; 15: 7-24.
36. Corcos M, Guilbaud O, Chaouat G, et al. Cytokines and anorexia nervosa. *Psychosom Med* 2001; 63: 502-4.
37. Guilbaud O, Corcos M, Loas G, Lemann M, Chambry J, Jeammet P. Anorexia nervosa and gastrointestinal tumors. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2135-6.
38. Rapport de l'Institut Montaigne. *Prévention des maladies psychiatriques : pour en finir avec le retard français*. Paris : 2014. P. 96.
39. Braconnier A. « Menace dépressive et dépression à l'adolescence ». In : International Society for Adolescent Psychiatry et al. *Personality and conduct disorders*. Paris : éditions Greup, 2000. Coll. « Adolescence ». pp. 73-85.
40. Neff Greenley R. A Meta-analytic Review of the Psychosocial Adjustment of Youth with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Psychology* 2010; 35: 857-69.
41. Guilbaud O, Lemann M, Bouhnik Y, Bellaïche M, Corcos M. Is there a role for Cytokines in the pathogenesis of depressive mood in Chron's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009; 3: 4-5.
42. Hemmings G. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl* 364; 2004: 1312-3.
43. Tarter RE. Inflammatory bowel disease : psychiatric status of patients before and after disease onset. *Int J Psychiatry Med* 1987; 17: 173-81.
44. Kurina LM. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 716-20.
45. Guloksuz S et al. Depressive Symptoms in Crohn's Disease : Relationship with Immune Activation and Tryptophan Availability. *PLoS One* 2013; 8; 3 : e60435. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060435> (consulté le 4/9/2017).
46. Martin-Subero M, Anderson G, Kanchanatawan B, Berk M, Maes M. Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress ; tryptophan catabolite ; and gut-brain pathways. *CNS Spectr* 2016; 21, 2 : 184-98. doi:10.1017/S1092852915000449. Epub 2015 Aug 26.
47. Trépanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia : a systematic review. *Mol Psychiatry* 2016; 21 : 1009-26.
48. Chang L. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21 : 149-59.
49. Doorduyn J, Van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia : a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 820-2.
50. De Vries EFJ, Willemsen ATM, et al. Neuroinflammation Psychiatry in schizophrenia-related psychosis : a PET study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2009; 50: 1801-7.
51. Rubio A. The link between negative affect, vagal tone, and visceral sensitivity in quiescent Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1200-3.
52. Pellissier S. Relationship between Vagal Tone, Cortisol, TNF-Alpha, Epinephrine and Negative Affects in Crohn's Disease and Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One* 2014; 10: e105328, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105328>.
53. Ghia JM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *The Journal of Clinical Investigation* 2008; 118, 6 : 2209-18. doi : 10.1172/JCI32849.
54. Zhou JR, Alam R, Abdolmaleky HM. Microbiote, inflammation, epigenetic alterations, and mental disease. *American Journal of Medical Genetic* 2017; 7: 1-10.
55. Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, et al. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders : a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129: 163-79.
56. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects : A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014; 71 : 1381-91.
57. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques*. 2014; 3 : 5. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf (consulté le 4/9/2017).
58. Bota C, Qiang F, Honggang W, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease : Safety, feasibility, and efficacy, trial results. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015; 30: 51-8.
59. Fa-Ming Zhang, Hong-Gang Wang, Min Wang, Bo-Ta Cui, Zhi-Ning Fan, Guo- Zhong Ji. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19 : 7213-6. Published online 2013. doi:10.3748/wjg.v19.i41.7213. PMC3819561.
60. He Z, Cui BT, Zhang T, Li P, Long C Y, Ji G Z, Zhang F M. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease : The first report. *World J Gastroenterol* 2017; 23 : 3565-8. Published online 2017 May 21. doi:10.3748/wjg.v23.i19.3565,PMCID:PMC5442093.
61. Zhao H, Shi Y, Luo X, Peng L, Yang Y, Zou L. The Effect of Fecal Microbiota Transplantation on a Child with Tourette Syndrome, Hindawi. *Case Reports in Medicine* 2017; 5: 1-3, <https://doi.org/10.1155/2017/6165239>.