



HAL
open science

Exploration de la relation entre inflammation et intégrité de la barrière hémato-encéphalique dans les conduites suicidaires

Marine Bonnin

► **To cite this version:**

Marine Bonnin. Exploration de la relation entre inflammation et intégrité de la barrière hémato-encéphalique dans les conduites suicidaires. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03036613

HAL Id: dumas-03036613

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03036613>

Submitted on 2 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Marine BONNIN

le 7 Octobre 2020

**EXPLORATION DE LA RELATION ENTRE INFLAMMATION
ET INTÉGRITÉ DE LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE
DANS LES CONDUITES SUICIDAIRES**

Directeur de thèse : M. le Professeur Philippe COURTET

JURY

Président :	M. le Professeur Philippe COURTET
Assesseurs :	M. le Professeur Sébastien GUILLAUME Mme le Professeur Emilie OLIE M. le Docteur Ismaël CONEJERO
Membre invité :	M. le Docteur Nicola MARCHI

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Marine BONNIN

le 7 Octobre 2020

**EXPLORATION DE LA RELATION ENTRE INFLAMMATION
ET INTÉGRITÉ DE LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE
DANS LES CONDUITES SUICIDAIRES**

Directeur de thèse : M. le Professeur Philippe COURTET

JURY

Président : M. le Professeur Philippe COURTET
Assesseurs : M. le Professeur Sébastien GUILLAUME
Mme le Professeur Emilie OLIE
M. le Docteur Ismaël CONEJERO
Membre invité : M. le Docteur Nicola MARCHI

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robert	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction : avnécoloie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire



STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIÉ Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le **Professeur Philippe COURTET**, je vous remercie sincèrement pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de mon parcours d'interne, de mes premiers pas dans votre service jusqu'à l'aboutissement de ce projet de thèse. Je vous suis reconnaissante pour votre écoute, la grande pertinence de vos conseils et votre accompagnement qui ont balisé la rédaction de ce travail ; tout en respectant l'autonomie que j'affectionne. Merci également pour votre soutien précieux lors de cette année de master 2 Neurosciences. C'est avec grand plaisir et fierté que je poursuivrai mon travail au sein de votre équipe.

Monsieur le **Professeur Sébastien GUILLAUME**, je te remercie pour ta présence dans ce jury de thèse. Ce fut un réel bonheur de partager ces derniers mois de stage auprès de toi et de ton équipe. Je retiendrai ta grande disponibilité, ta bienveillance, et tes vastes connaissances ; qui resteront pour moi un modèle à suivre au long de ma carrière de médecin.

Madame le **Professeur Emilie OLIE**, un grand merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je te remercie également d'avoir participé à la supervision et relecture de ce travail ; la pertinence de tes conseils n'ont fait qu'en améliorer le contenu. Je suis honorée de pouvoir continuer à exercer à tes côtés.

Monsieur le **Docteur Ismael CONEJERO**, un immense merci pour le temps inquantifiable que tu as consacré aux différents travaux que j'ai menés cette année. De mes débuts en tant que jeune interne jusqu'à ce jour, ta justesse scientifique et ta pédagogie m'auront beaucoup apporté. Je te souhaite un plein épanouissement dans la suite de ta prometteuse carrière, en espérant poursuivre nos discussions interminables lors de nouveaux projets.

Monsieur le **Docteur Nicola MARCHI**, je te remercie de m'avoir ouvert les portes de ton laboratoire cette année. Toi et ton équipe m'avez accompagnée, avec générosité, dans la découverte du vaste monde de la recherche scientifique. Que cette collaboration puisse perdurer dans la suite de cette étude et les autres à venir. A presto !

Aux différents acteurs de ce projet,

Marine Blaquière, un immense merci pour ton accueil, ta bienveillance et ta disponibilité. Tu m'as transmis avec passion (et patience!) les bases de ton métier, du maniement des pipettes jusqu'au monde rigoureux de la célèbre salle L2 (et ses doubles gants!). C'est un réel bonheur de poursuivre ce projet à tes côtés.

L'équipe recherche du CHU : **Maude, Kathlyne, Laura et Laetitia**. Merci pour votre plein investissement dans ce projet, toujours dans la bonne humeur ! Merci d'avoir toujours répondu présentes, en m'accompagnant dans les différentes étapes de la rédaction de cette thèse. Vos qualités humaines et professionnelles ont grandement participé à la réussite de ce travail. **Lucie**, bienvenue dans l'équipe !

À la suite (et aux « *tu préfères* » à venir ;-)) !

Nos chères infirmières : **Laurence et Gaëlle**, un grand merci pour votre immense disponibilité et votre aide indispensable, malgré les conditions difficiles que nous avons connues cette année. Je suis ravie de pouvoir continuer à travailler auprès de vous.

Bénédicte, je te remercie d'avoir pris sur ton temps précieux pour la réalisation des statistiques de cette thèse. SPSS n'a aucun secret pour toi, c'est O'malley qui risque d'en être jaloux ... ;-). Au plaisir de pouvoir collaborer à nouveau avec toi.

Aux médecins hospitaliers ou libéraux qui m'ont apporté leur soutien en m'aidant au recrutement des patients. Je vous en suis sincèrement reconnaissante.

Pour finir par l'essentiel : merci à toutes les **personnes ayant accepté d'être incluses** dans ce projet, alors que la plupart présentaient une souffrance morale importante au moment de l'évaluation. C'est grâce à votre engagement altruiste que la recherche clinique est capable de subsister.

À ma famille,

Mes parents, pour leur amour infini.

Je ne pourrais jamais assez vous remercier pour l'enfance si heureuse que vous m'avez offerte. bercée par vos valeurs, vous m'avez ouvert la voie et accompagnée sur le chemin qui est le mien aujourd'hui. Merci pour votre soutien sans failles, dans les joies comme dans la peine, et d'avoir cru en moi plus que moi-même. C'est pleinement grâce à vous si j'en suis arrivée là aujourd'hui. Parce que je le pense chaque jour, il est essentiel de l'écrire : je vous aime.

Ma sœur : séparées de 17 000 kilomètres mais pourtant si proches. Ces 6 mois à la découverte de ton île resteront inoubliables, démarche commune à la clé ! On se l'ai trop peu dit mais j'admire la femme que tu es, ta force, ton courage ; merci de m'avoir montré l'exemple, j'essaye encore de l'atteindre aujourd'hui. Je finirai simplement par un mot, 2 syllabes, 4 lettres : Rébi !

Mon frère : Des fou-rires et rigolades qu'on ne compte même plus ! Tu as une curiosité d'esprit, une pertinence et une force dont tu n'as même pas conscience. Fais-toi confiance et tu sauras réaliser tous tes rêves. Je suis tellement fière de l'homme que tu es devenu.

À la famille Bonnin, qui m'a transmis cet amour pour la Provence :

Lucienne, Jacky et ces souvenirs de fraises croquées sous les serres. J'en entends encore le bruit des cigales ! Merci pour la bienveillance et la générosité qui vous caractérisent si bien.

Yvon, Andrée et ces repas truffés ! Un immense merci pour m'avoir soutenue dès le début, et de continuer à suivre mes aventures malgré la distance. On se voit au plus vite pour fêter ça !

André, qui nous manque tant, et **Simone** : Je garde en mémoire ces grands repas de famille, à profiter d'être tous réunis. Il paraît que nos souvenirs forment notre richesse, j'en ressors alors riche de vous.

George, Michèle et votre douce gentillesse. Je sais à quel point vous suivez mon évolution depuis le début de ces longues études. Vos encouragements me sont chers.

À mes cousins/cousines, petits cousins/petites cousines, trop nombreux pour que je puisse tous les citer. Je vous embrasse tendrement.

Malgré la distance, votre soutien indéfectible m'a porté tout au long de mes études, et me portera encore dans la suite de mes projets. Je vous en remercie.

À la famille Michel, qui m'a appris les valeurs du mot Famille :

Françoise, France et leur présence sécurisante, depuis le tout début. Tant de souvenirs partagés : les dimanches à Carnas, les vacances toulousaines, les repas interminables juste pour le plaisir d'être ensemble, et tant d'autres à venir... Merci de me soutenir si fort dans chacun de mes choix, merci d'être là.

Daniel, compteur d'histoires et adresse d'esprit comme on en fait peu ! Un de mes premiers fan, peut être le premier à m'avoir appelée « doc' » ;) . Ta vision si poétique de la vie et ton optimisme à toute épreuve sont un modèle pour nous tous. J'espère pouvoir un jour atteindre la même sagesse.

Gérard et Cathy, nos épicuriens ! Gérard, une force tranquille qui sait profiter et s'émerveiller des choses simples. Cathy, toujours intéressée par mon parcours, de près comme de loin. Je vous remercie pour vos encouragements qui m'importent tant.

À mes cousins/cousines : **Laure** et sa douceur perpétuelle. Des heures entières passées à vous chercher à Carnas (sans rancunes ☺), à faire la cobaye, à grimper aux arbres... Je vous souhaite beaucoup de bonheur avec Ludo ; **Camille** et ses virées Montpelliéraines. Merci de t'être inquiétée de l'avancée de ma thèse, même un an à l'avance (haha!). Tu es remplie de belles qualités, n'en doute jamais. **Estelle** et son sourire si sincère. Que de bonté en une même personne. Tu feras sans aucun doute une merveilleuse fleuriste. **Alexis**, beau jeune homme en devenir, si prévenant pour sa famille. Un bel avenir s'ouvre à toi, je suis ça de près !

À **Angeles**, pour ta bienveillance. Au plaisir de découvrir ton soleil Normand !

À **mes grands-parents** : Martial, Raymonde, Jean et Yvonne. Je sais à quel point vous auriez été fiers de moi aujourd'hui. Mes premières pensées iront vers vous et, cette thèse, je vous la dédie.

Aux acteurs de ma formation,

L'unité jeunes adultes du CHU de Nîmes : Un de mes meilleurs souvenirs d'interne ! Merci à **Sophie Lazareth**, à **Aurélie Schandrin** et à la merveilleuse équipe para-médicale, que je n'ai jamais oubliée. J'ai rarement connu un service aussi soudé, et je serai ravie de pouvoir collaborer avec vous à l'avenir. Le partage de votre expérience n'a fait que me conforter dans le choix de devenir psychiatre.

L'unité D du CH de Thuir : Merci pour votre accueil chaleureux en région catalane ! Je remercie tout particulièrement **Thomas Gibon** pour son investissement auprès des internes et les valeurs éthiques qu'il a su me transmettre. Je te souhaite beaucoup d'épanouissement dans la suite de tes projets. Merci à **Philippe Raynaud**, **Aurore Larue**, **Valérie Ovide** et l'ensemble de l'équipe pour leur bienveillance. J'aurais beaucoup appris auprès de vous.

L'UPUP : Mes premiers pas de jeune interne dans ce service, et toujours à vos côtés aujourd'hui ! Je ne vois pas de meilleure illustration du bonheur que j'ai eu à travailler avec vous.

Chloé, je resterai à jamais ta première interne (et préférée !). D'abord comme chef, puis comme amie, tu es celle qui m'auras accompagnée et épaulée tout au long de mon internat. Merci d'avoir cru en moi, d'avoir apaisé mes doutes et validé mes choix. Ton humanité et tes qualités professionnelles font de toi une excellente psychiatre, j'espère en être à la hauteur ... J'arrive très vite pour que tu me fasses visiter ton île !

Lucile, la première à qui j'ai demandé conseil pendant l'été de D4 (toi-même tu diras que j'ai choisi la psychiatrie grâce à toi ! ☺), et bientôt à travailler dans le même service. Coïncidence ? Dans tous les cas, j'ai pour preuve que la famille Villain comprend de bien belles personnes... C'est un réel plaisir de poursuivre à tes côtés, et de continuer de profiter de tes compétences cliniques impressionnantes.

Blandine et **Victor**, co-internes de choc, si différents mais tellement complémentaires. À nos nombreux fous-rires, aux questionnaires, à la musique d'ambiance... J'ai adoré partager ces moments avec vous.

À l'équipe infirmière, aide-soignante, ASH, psychologues, assistante sociale, secrétaires, que j'ai côtoyée pendant mon stage et par la suite : Un immense merci ! Vous êtes formidables, profondément humains et compétants. Merci pour ce que vous faites au quotidien avec les patients. C'est un honneur pour moi de suivre mon chemin auprès de vous.

Les urgences psychiatriques : Stage tellement formateur, principalement grâce à un équipe médicale de folie : **Radu**, ses anecdotes et son humour ; **Matthieu**, sa disponibilité et sa gentillesse ; **Marina**, sa belle personnalité et le médecin traitant ! ; **Marie**, tellement accessible et bienveillante ; **Céline F**, ses compétences et son calme en toute situation ; **Céline B** si sécurisante ; **Estelle** et son humanité ; **Charly** et son éloquence (et on n'oublie pas Vigilant's !) ; **Sylvain** et son investissement... Sans oublier mes co-internes préférés : **Jacques**, **Kenza** et **Candice**. C'est une nouvelle fois la démonstration qu'être bien entouré facilite notre quotidien. Merci à vous tous, j'en ressors grandi.

La psychiatrie infanto-juvénile du CHS de Nouméa : Un souvenir impérissable ! Merci aux équipes du CASADO, du CMP de la Vallée du Tir, et au service de pédiatrie du Médipôle pour leur accueil si chaleureux (dans tous les sens du terme!). Cette île, de part sa culture et ses coutumes si singulières, m'a permis d'acquérir l'ouverture d'esprit qu'on obtient en voyageant. Je remercie spécialement **Mélanie Archimbaud**, le **Dr Charlot** (allias JYC1!), **Aziz Diallo**, **Nora Milliez**, **Hugo Rudy** et **Stéphane Di Meo** pour leur pédagogie et bienveillance.

Une pensée toute particulière pour **Carole** et **Maguette** (mes 2 voisines préférées!), **ma sœur**, **Aïda**, **Aude**, **Julien**, **Marine** et **Marion**, pour les fou-rires, les découvertes et tous les bons moments partagés ! Tata bisous !

L'hôpital de jour pour enfants et adolescents du MPEA Peyre Plantade : **Hélène**, je te remercie de m'avoir si bien accueillie dans ton unité. Je te l'ai déjà dit, mais tu as une force et un dynamisme qui sont un véritable modèle pour moi. Je n'ai pas réussi à te convaincre de l'intérêt des internes qui ne restent que 6 mois ☺, mais moi en tout cas j'y ai beaucoup appris ! À **Yoann**, co-interne pas toujours drôle (Haha!). Un grand merci à toute l'équipe : infirmières, aides-soignantes, éducateurs, psychologues et secrétaires ; vous avez été géniaux !

Le stage de M2 à l'IGF : **Nicola**, **Etienne**, **Marine**, **Fred**, **Emma**, **Maria**, **Valentin**, **Giorgio**, **Isabel** ; merci infiniment pour votre accueil. Vous formez une belle équipe et c'est un bonheur de collaborer avec vous !

L'unité des troubles du comportement alimentaire : Un bonheur de clôturer mon internat au sein de votre équipe ! Merci à **Sébastien**, toujours disponible pour ses internes ; à **Prunelle** pour ses conseils si pertinents ; à **Jocelyne** pour son enseignement et sa personnalité si attachante ; à **Maude** et **Kathlyne** pour leur soutien précieux ; à **Nicolas** pour son implication auprès des patients ; à toute l'équipe d'endocrinologie : médecins, internes et para-médicaux, pour notre belle collaboration. Je ne pars pas très loin, on se recroisera ☺

Aux amis de l'externat,

À **Julien et Gauthier**, pour notre trio infernal ! Tellement de temps passé sur le bancs des amphis depuis la P2 (et dans le groupe H d'anglais ☺)...

Julien, tu es l'exemple même que d'un malheur peut naître la plus belle des histoires : vous formez une superbe famille avec Chloé et Gabin. Tu es plein de belles qualités humaines et tu feras un excellent médecin généraliste, je n'en doute pas ! Malgré l'éloignement, je suis certaine qu'on saura garder notre complicité à chacune de nos retrouvailles.

Gauthier, le plus drôle d'entre nous ! Maintenant 10 ans à se suivre dans nos études Montpelliéraines. Et comme tu n'es pas près de quitter ton pic saint loup (ou Hortus ?), tu risques de me supporter encore longtemps ☺ ! Le premier Docteur du groupe, je suis hyper contente de voir que tu t'épanouis dans ta nouvelle vie.

À **Jean-michel**, pour toutes nos conversations interminables, nos doutes, nos révisions communes,... Tu as été un soutien très important pendant toutes ces années. On a malheureusement laissé le temps et le travail nous éloigner, sans que cela n'altère la qualité de notre amitié. J'espère te revoir très vite et je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta petite famille.

À **Tibère, Léa Arthur, Valentin, Chrys, Thierry, Danielson, Quentin** pour tous les bons moments partagés !

Aux amis de l'internat,

À « secret défense » : **Anne-so** ma nouvelle bobo parigo préférée et nos soirées tellement inoubliables ; **Nono et pipou** mes Bourdasses adorés, LE couple parfait ; **Marion** mon ronronouf et nos duos Ayaèsques ; **Gauthgauth** à nous faire mourir de rire, parfois même malgré lui ; **Raphy** et ses psychanalyses arrosées (et **Jojo** bientôt dans le groupe ☺) ; **Juju&Juju**, mi-bobo mi-sudistes, « c'est géniaaaal » ; **Flo et Chryst**, la définition même de la gentillesse (j'attends la prochaine poutine!).

Vous avez fait de mon internat l'un des plus beaux souvenirs de ma vie, et je mesure chaque jour la chance de vous avoir à mes côtés.

Aux vacances/restau/soirées/nouveles ans/plages/rando/férias/week-ends à venir ☺ !!

À mes coloc' : **Jacques, Claire, Aude**, sans oublier **Bobo** et **Fauvette** (chats obèses mais heureux) ! Je n'aurai pas pu rêver meilleurs coloc'. Jacquo et ses petits (grands!) plats ; Clairou et ses photos (partout, PARTOUT) ; Audou, sa bonne humeur permanente et son état d'esprit si inspirant. Un amitié véritablement sincère, et ce n'est que le début !

Aux « cerveaux ardents » : **Yoann** et ses jeux de mots (j'ai ri parfois...) ; **Arthur** et son humour noir : cette année de Master 2 aurait définitivement été beaucoup moins fun sans vous.

À l'internat Carrémeau et de Perpignan : Le temps où on était encore capable d'enchaîner un amélioré et une journée de travail ! Une première année d'internat inoubliable grâce à vous tous.

À ma promo : (la meilleure, on le sait!)

Claire, mon chatou beau, une de mes plus belles découvertes ! On aura tout partagé : les soirées festives ++, l'avenue Frédéric Mistral, nos angoisses, les festoch', nos histoires, les Gin To', l'arrivée de Bébé (comment l'oublier ??? ☺), quelques doutes, les pandas, des fou-rires par milliers, le bobo carpette, le mariage & piscine à débordement, nos forces et nos faiblesses. Tu es une sacrée belle personne, n'en doute jamais ; et je suis si chanceuse de t'avoir auprès de moi. Longue vie à toi & Bébé (chef radiologue, T2*) !

Raph, Raphy, RGD ou Raphiki pour les intimes. Une complicité depuis le début, toi et tes troubles de perso, tes chaussures bateaux, ton second degré, ta façon de hocher la tête quand tu es fier de tes blagues, ta joie de vivre communicative... Tu sais aussi être sérieux, un ami sur qui je peux réellement compter (figure d'attachement!), et un soutien indispensable. À nos prochaines collaborations algo-psychiatrico-hystéro-borderèsques !

Jacques, dit Jacquo ! Une collocation sacrément réussie avec toi, malgré un esprit de contradiction qui alimente les débats (☺) et un goût un peu trop prononcé pour les flashcards et le TDAH ! Je te rappelle qu'on doit encore apprendre tous les départements (palais mental, j'y arrive pas ...). J'aime nos discussions interminables et tes plats de chef étoilé, on se prévoit une choucroute-riesling quand tu veux !

Jean, que dis-je, Mr le Professeur Marchand (toi, hystéro??). Merci d'avoir animé nos soirées (tu vas nous manquer!), pour ta personnalité, pour ton assurance qui cache en réalité un jolie fragilité. Notre amitié n'aura fait que grandir durant ces 4 dernières années, et j'espère se poursuivra malgré la distance. Le soleil Montpelliérain ne t'aura pas suffisamment convaincu, ta préférence se tournant vers le crachin Nantais (dit adieux au bronzage doré !)... Sans rancune Jeannot, j'attends l'invitation !

Yoann, notre geek préféré ! J'ai supporté tes blagues pendant un stage de pédopsy, un master 2, à l'IGF, une thèse commune et maintenant un clinicat ... Je mérite une médaille ☺ ! En réalité, j'ai adoré partager mon internat avec toi, nos réussites comme nos galères. Il s'en est passé du temps depuis le jeune interne habillé comme un dimanche à GIFL... Reste comme tu es, avec ta curiosité et ton dynamisme ; j'ai hâte de poursuivre à tes côtés.

Chrys ou la bienveillance incarnée. Toujours un compliment pour embellir une journée ! Comme quoi tout métalleux à aussi un petit coeur qui bat ☺. Mais le Chrysou à plusieurs cordes à son arc, il peut aussi nous faire mourir de rire en soirée avec ses répliques sorties de nul part ! J'espère pouvoir t'y voir plus souvent, tu nous manques.

Charles, Carlito, ses pantalons rouges et sa barbe taillée au millimètre, le style n'a plus aucun secret pour lui ! Le mec le plus commère et secret à la fois. Ta bonne humeur et ton humour sont un réel bonheur au quotidien. Je suis hyper contente de continuer avec toi dans le service.

Olivia, la Oliv' la plus populaire de l'internat ! Cheffe interne engagée à la répartie la plus rapide de l'histoire. Hâte de partager les prochaines soirées (et derniers potins) avec toi ☺

Julien et tes pas de danse endiablés ! À la fois discret et plein de folie, on en aura vécu des afterworks du futur !

Anaëlle, et les midis tarot qu'on ne comptent plus... Gentille, drôle et toujours d'humeur égale ! Bientôt à toi de poursuivre l'aventure « thèse », on sera là pour t'épauler.

Vanessa, une bien belle personnalité, drôle et attachante. J'espère qu'on aura l'occasion de partager nos midis plus souvent ☺

Marion la Bubur ! Une énergie folle et un sourire jusqu'aux oreilles. Le Tristan, le chien et la baraque ; c'est quoi la prochaine étape ?? Belle continuation à Reims city !

Guillaume dit Guigui ! Parce que tu feras toujours un peu partie de notre promo ☺

Clem, mon bichon, mon chou (t'es pas de la promo, je sais, mais c'est tout comme!). Tellement de moments partagés depuis un an, j'en ai l'impression de te connaître depuis toujours. Des cocktails qu'on ne compte même plus, des soirées pyjama d'anxiolyse (tellement efficaces!), des week-ends Aixois, des virées shopping (et les robes longues, encore !), Nala la relou, des plages, des histoires, des potins et encore des histoires... Différentes mais si complémentaires, tu fais de moi la meilleure version de moi-même. To be continued ...

Aux plus vieux : **Carole** notre référente de filière préférée et sa folie ; **Ali**, le meilleur d'entre nous, un organisateur de soirée de l'espace ; **Lucile M** ou la grande Lulu, et nos commérages mi-ange mi-démon ; **Yann** ou YB, notre psychiatre-trader et son sarcasme juste parfait ; **Clémentine H** la douceur et la folie réunies, merci de nous avoir si bien accueillis à nos débuts de bébés médecins ; **Loïc** et nos fous-rires communicatifs ; **Olivier**, ravie de pouvoir continuer à travailler avec toi (tu sais où me trouver, pas touche à mon ordi du bureau de Lap') ; **Maëlane**, reine du tarot (j'veux bien continuer le cat-sitting!) ; **Dimi**, le premier « psychiatre-commercial-agent immobilier », pour le triangle d'or, les 3 E, les petits drinks, et notre fine collaboration à venir ; **Mélanie** et sa douceur ; **Thibaut** dit Thibs, futur maire de Montpellier ; **Audrey**, toujours rayonnante et qui anime nos soirées ; **Estelle M** et sa sincère gentillesse ; **Sylvain** et les pizzas de garde tellement réconfortantes ; **Edith**, son calme et son style parfait. Bienvenue au petit bout ! ; **Mathilde** et son humour ; **Mehdi**, bien loin aujourd'hui, mais qui a marqué cet internat ; **Blandine** et notre trio de choc UPUPien (avec le petit Victor) ; **Estelle C** et sa bienveillance ; **Bruno** et ces gardes géniales ; **Camille**, notre interne d'adoption et nos futures aventures ; **Clémentine E.** et nos voyages communs (interCHU de folie!) ; **Benjamin**, un esprit vif et drôle à la fois ; **Prunelle** et ces 6 derniers mois à tes côtés ; **Aurore** pour sa gentillesse ; **Cléo** et ces souvenirs Thurinois...

Aux plus jeunes : **Victor D** ou Vikos, sa GRANDE folie, les Maine Coon et son humour pas vraiment dosé ; **Rémi**, la perfection, tu resteras mon chef à jamais ; **Victor N** toujours dans tous les bons plans ; **Meryem**, la mémé complètement barrée et on adore ça ; **Ines** pour nos folles soirées et les autres à venir ; **Lionel** dit kiki, il faudra un jour que tu m'expliques d'où vient ce surnom.. ; **Daniel**, collègue à la Lironde puis à Lap', classe ! ; **Sophie**, cheffe de folie, un potentiel de soirée qu'on n'a pas assez exploré, il faut remédier à ça ! ; **Sandra**, co-VP soirée maggle ; **Pauline B** et son second degré ; **Clémence** ou bichette, interCHU la mieux intégrée de l'histoire ; **Eléonore**, juste ce qu'il faut de perché pour être géniale ; **Raphaël C & Emma**, master 2 de choc, la relève est assurée ; **Jules**, les TCA t'attendent ; **Sylvie** et sa douceur ;

Julien ; Marion ; Leïla ; Claire ; Thomas ; Charlène ; Lou ; Valérian ; Aurèle ; Romain et tous les autres.

Aux très très jeunes : profitez de ces quatre années riches en apprentissages, en découvertes et en amitiés ; ça passe beaucoup plus vite qu'on ne le croit !

À tous les chefs de l'internat : **Chloé** et **Lucile**, duo de choc inégalable ; **Marina**, « mon ptit », encore merci pour ta relecture géniale et ton soutien précieux. Aux candolles-terrace à venir ! ; **Matthieu** pour ton investissement auprès de chacun d'entre nous, tu mènes la barque d'une main de maître ; **Marie** et nos galères de garde, heureusement qu'il y a les sushis ! ; **Myrtille**, sa douceur et sa joie de vivre au naturel (qui êtes-vous ? ☺) ; **Céline F**, d'abord cheffe devenue amie ; **Nico**, pour son combat contre la stigmatisation de nos patients, et parce que « la relève arrive toujours à 8h30 » ; **Ismaël** pour nos débuts communs (l'un en tant que chef, l'autre en tant qu'interne) et la préparation des staffs Nîmois ; **Ismail** et ces souvenirs outre-Vidourle ; **Alexandre**, sa pédagogie et son calme en toute circonstance ; **Julie**, découverte lors de ta toute première garde Montpelliéraine, tu es une très belle personne ; **Radu**, le roi du poker, je ne jouerai jamais contre toi pour garder mes 100 % de réussite ! ; **Charly**, Graulen pure souche revendiqué ; **Anis**, taroteur de la première heure ; **Jérôme**, copié collé du fiston ; **Fanny** ; **Magali** ; **Céline B** ; et tant d'autres.

Aux santé pub' et médecine du travail : **Guillaume, Guigui, David** (encore désolé pour le petit...), **Elodie, Cédric, Candice, Anna**, ... Pour partager nos midis et les jeux de tarot !

À la célèbre **Mumu** et **Sandrine** pour tout faire pour améliorer nos petits plats chaque jour, et défendre nos conditions de vie comme vous le faites. Un grand merci !

Aux amis de toujours,

À mes Girls : **Pauline** mon choup', parce qu'à chaque retrouvaille c'est comme si je t'avais quittée la veille, et ça veut absolument tout dire (coeurs arc-en-ciel ☺) ; **Anna**, le coeur sur la main, j'ai rarement connu une personne aussi généreuse. Quelle belle famille vous formez avec Yann et Hug' ; ma **Camillou**, toujours le sourire et jamais la dernière à faire la fête (on peut pas, on a fériá !) ; **Lucie** mon Lucio, les potins, les mojitos des coulisses, et ça c'est NI-CKEL ; **Margaux** dit gomar, mon chat tête en l'air, c'est comme ça qu'on l'aime ; **Judith** the jud', la meilleure prof non monitrice que je connaisse. Allé, c'est bon, reviens maintenant !

Vous avez tout vécu avec moi : la première année, l'externat, les partiels, les concours, les doutes, les choix, l'internat ... Vous êtes mon équilibre, mon soutien de toujours, une amitié si forte qu'elle résiste au temps. Merci d'être là, encore.

À toute la bande du MDC, la deuxième famille, et tout particulièrement **Franck**, **Martine** et **Julien**. La définition même de la générosité. Une bouffée d'air frais à chaque fois, qui a grandement contribué à la réussite de ces longues études.

À tous les oubliés... promis, je vous aime aussi !

SOMMAIRE

GLOSSAIRE.....	30
PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	
I Les conduites suicidaires.....	32
A Définitions.....	32
B Epidémiologie.....	33
C Vers une physiopathologie propre aux CS.....	35
C.1 Le modèle stress-vulnérabilité.....	35
C.2 Les facteurs de stress (facteurs états).....	36
C.3 Les facteurs de vulnérabilité suicidaire (facteurs traits).....	36
C.4 Corrélats biologiques.....	40
D En résumé.....	44
II Inflammation et pathologies neuro-psychiatriques.....	45
A Définitions.....	45
A.1 Le processus inflammatoire.....	45
A.2 Inflammation et cerveau sain.....	45
B Inflammation et pathologies neurologiques.....	47
B.1 Généralités.....	47
B.2 L'épilepsie.....	47
B.3 Le Covid-19.....	49
C Inflammation et pathologies psychiatriques.....	49
C.1 Généralités.....	49
C.2 L'épisode dépressif caractérisé.....	51
D Inflammation et conduites suicidaires.....	55
D.1 Pré-requis.....	55
D.2 Inflammation périphérique.....	55
D.3 Inflammation centrale.....	55
D.4 Corrélats biologiques.....	56
D.5 Inflammation et facteurs de vulnérabilité suicidaire.....	57
E En résumé.....	60
III Lien entre inflammation centrale et périphérique : rôle de la barrière hémato-encéphalique. .	61
A Définitions.....	61
A.1 Communication entre le cerveau et la périphérie.....	61
A.2 La barrière hémato-encéphalique.....	62
A.3 BHE et cerveau sain.....	63
A.4 BHE et inflammation.....	64
B BHE et pathologies neurologiques.....	65
B.1 Généralités.....	65
B.2 L'épilepsie.....	65
C BHE et pathologies psychiatriques.....	66
C.1 Généralités.....	66
C.2 L'épisode dépressif caractérisé.....	67
D BHE et conduites suicidaires.....	68
E En résumé.....	69

PARTIE 2 : ETUDE IBIS « exploration de la relation entre inflammation et intégrité de la barrière hémato-encéphalique dans les conduites suicidaires »

I Hypothèse.....	70
II Importance et originalité.....	70
III Méthodologie.....	71
A Type d'étude.....	71
B Objectifs.....	71
B.1 Objectif principal.....	71
B.2 Objectifs secondaires.....	72
C Population.....	72
C.1 Critères d'inclusion.....	73
C.2 Critères de non inclusion.....	74
D Critères de jugement.....	74
D.1 Critère de jugement principal.....	74
D.2 Critères de jugement secondaires.....	74
E Déroulement de l'étude.....	75
E.1 Evaluation clinique.....	75
E.2 Prélèvement biologique.....	77
F Analyses statistiques.....	78
F.1 Nombre de sujets nécessaires (NSN).....	78
F.2 Méthode d'analyse des variables.....	78
F.3 Analyses.....	79
F.4 Niveau de significativité.....	79

PARTIE 3 : RESULTATS

I Description de la population.....	80
II Comparaison des marqueurs inflammatoires entre les 3 groupes.....	81
A Primo-suicidants vs témoins sains.....	81
B Témoins affectifs vs témoins sains.....	82
C Primo-suicidants vs témoins affectifs.....	83
III Corrélations entre inflammation, dépression et suicidalité chez les 29 sujets déprimés.....	84
A Inflammation et scores de dépression.....	84
B Inflammation et scores de suicidalité.....	85
C Inflammation et facteurs de vulnérabilité suicidaire.....	86
IV Pour résumer.....	88

PARTIE 4 : DISCUSSION

I Altération de la BHE : la protéine S100B.....	89
II Inflammation, dépression et suicidalité.....	90
III Forces.....	94
IV Limites.....	95
V Perspectives.....	96
VI Ressenti personnel.....	97

PARTIE 5 : CONCLUSION.....

BIBLIOGRAPHIE.....

ANNEXES.....

RESUMÉ.....

GLOSSAIRE

5-HIAA	acide 5-hydroxy-indol-acétique
AC	anticorps
AVC	accident vasculaire cérébral
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BHE	barrière hémato-encéphalique
CCA	cortex cingulaire antérieur
CRH	corticotropin-releasing hormone
CRP	C-réactive protéine
CS	conduites suicidaires
EVA	échelle visuelle analogique
FACS	fluorescence-activated cell sorting
HPA	hypothalamo-pituito-adrénargique
IDO	indolamine 2,3-dioxygénase
IL	interleukine
IS	idées suicidaires
IMC	indice de masse corporelle
KYNA	acide kynurénique
LCR	liquide céphalo-rachidien
OR	odd ratio
POMC	pro-opiomélanocortine
PNN	polynucléaire neutrophile
PNB	polynucléaire basophile
PNE	polynucléaire éosinophile
QUIN	acide quinolinique
SNC	système nerveux central
TNF	tumor necrosis factor
TPH2	tryptophane hydroxylase 2
TS	tentative de suicide

PARTIE 1 : Revue bibliographique

Les conduites suicidaires (CS) représentent un enjeu de santé publique majeur, en raison de leur mortalité importante et de leur caractère évitable. Plus de 800 000 personnes décèdent par suicide chaque année dans le monde, sa prévention est donc une priorité. Initialement décrit comme une complication d'autres pathologies psychiatriques, le suicide est aujourd'hui considéré comme un trouble à part entière, avec une physiopathologie qui lui est propre. La découverte d'un marqueur biologique permettrait, en parallèle de l'évaluation clinique, de fournir un outil objectif dans le dépistage des sujets à risque suicidaire ; voire de devenir une nouvelle cible thérapeutique.

Depuis plusieurs années, **l'hypothèse inflammatoire** est mise à l'honneur. En effet, il a été démontré qu'une inflammation de bas grade au niveau périphérique et central est impliquée dans l'apparition d'un processus suicidaire et cela indépendamment des pathologies psychiatriques associées. Il semble donc exister une communication directe entre l'immunité du compartiment périphérique et du système nerveux central.

La barrière hémato-encéphalique (BHE), entité indispensable au maintien de l'homéostasie cérébrale, régule drastiquement le dialogue cerveau-périphérie. Dès lors, lorsqu'une inflammation se produit, cette fonction barrière est altérée aussi bien morphologiquement que biologiquement, entraînant l'entretien et la fuite de marqueurs inflammatoires capables de mettre en péril l'homéostasie cérébrale.

Une perméabilité de la barrière hémato-encéphalique a déjà été observée dans certaines pathologies psychiatriques, comme le trouble dépressif ou la schizophrénie. Cependant, l'implication de l'unité neuro-vasculaire dans la physiopathologie propre aux conduites suicidaires n'a jamais été démontrée jusqu'alors.

Face à ce constat, nous formulons donc l'hypothèse que **la perméabilité de la BHE, dans un contexte pro-inflammatoire, est impliquée dans la physiopathologie des conduites suicidaires.**

I Les conduites suicidaires

A Définitions

Dans la littérature, les conduites suicidaires (CS) ont été organisées en trois grandes catégories, toutes avec des définitions distinctes : le suicide, la tentative de suicide (TS) et les idées suicidaires (IS) (1).

- La première utilisation du mot **suicide** a été identifiée en 1645. Issu du latin « sui » (soi-même) et « caedere » (tuer), il se définit comme « l'acte de se donner volontairement la mort » (2). Le *sujet suicidé* est une personne décédée par suicide.
- La **tentative de suicide** (TS) est définie comme « l'acte auto-agressif destiné à mettre fin à sa propre vie mais auquel le sujet survit ». Le *sujet suicidant* est une personne ayant réalisé une TS. La TS est à différencier de tout acte auto-agressif réalisé sans intentionnalité de mourir, tel que les automutilations.
- Les **idées suicidaires** correspondent à « l'élaboration mentale consciente d'un désir de mort ». Elles peuvent avoir différents niveaux d'intensité, allant des idées suicidaires passives (exemple : désir de s'endormir et ne plus se réveiller) aux idées suicidaires actives (le sujet pense à porter atteinte à sa vie). Le *sujet suicidaire* est une personne présentant des idées suicidaires.

Au-delà de ces trois catégories distinctes, nous pouvons également identifier :

- La **crise suicidaire**, définie comme une période critique où le patient présente un risque suicidaire élevé. Il s'agit d'un état temporaire, réversible, et donc accessible à une prise en charge.
- Les **équivalents suicidaires**, définis comme une conduite ou un comportement où la prise de risque est importante, même sans intention suicidaire exprimée (exemples : refus de soins médicaux, alcoolisations massives et brutales, conduite à grande vitesse...).
- Nous pouvons aussi se demander si l'euthanasie et le suicide assisté font partie des comportements suicidaires ou s'ils doivent être considérés dans une catégorie à part.

Les CS peuvent donc être décrites comme un véritable processus, allant de la tentative jusqu'au suicide abouti. Une analyse fine de l'urgence, du risque et de la gravité de ces conduites est nécessaire afin de proposer la prise en charge la plus adaptée.

Depuis plusieurs années, et parallèlement à une meilleure compréhension de la physiopathologie sous-jacente aux CS, celles-ci sont davantage considérées comme une entité diagnostique à part entière avec une physiopathologie propre, et non comme une simple complication. Le diagnostic de « **trouble des conduites suicidaires** » a ainsi fait son apparition dans la section recherche du DSM-5 en 2013 (Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders) (3), et se définit par la survenue d'une TS au cours des deux années précédentes. Ainsi, la période de deux ans définie par le DSM-5 constitue une période critique, où le risque de décès par suicide est important, nécessitant une évaluation précise de ce risque ainsi que des interventions spécifiques de prévention.

B Epidémiologie

Avec plus d'un million de décès chaque année, le suicide est la 14ème cause de mortalité **dans le monde**, et ce chiffre devrait augmenter de 50 %, pour en devenir la 12ème cause d'ici 2030 (4). D'après les données de l'Organisation Mondiale de la Santé, cela représente un décès évitable toutes les 40 secondes (5). Il s'agit d'un problème majeur de santé publique, comprenant un large spectre puisqu'on considère qu'un suicide endeuille en moyenne sept proches et impacte plus de 20 personnes (6).

En France métropolitaine, les dernières données disponibles du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm) font état de 8 948 décès par suicide en 2015. Même si leur nombre est en diminution ces dernières années, la France présente, parmi les pays européens, un des taux de suicide les plus élevés, derrière les pays de l'Est, la Finlande et la Belgique (7). L'enquête Baromètre de Santé publique France 2017, qui repose sur un échantillon aléatoire représentatif de la population française, indique que 4,7% des 18-75 ans déclarent avoir eu des pensées suicidaires au cours des 12 derniers mois, 7,2% avoir fait une TS au cours de leur vie et 0,4% au cours de l'année précédant l'enquête (8). Cependant, Les CS ne concernent pas uniquement les pays à revenu élevé, c'est un phénomène mondial. En fait, plus de 79% des suicides sont survenus dans des pays à revenu faible ou intermédiaire en 2016.

Age-standardized suicide rates (per 100 000 population), both sexes, 2016

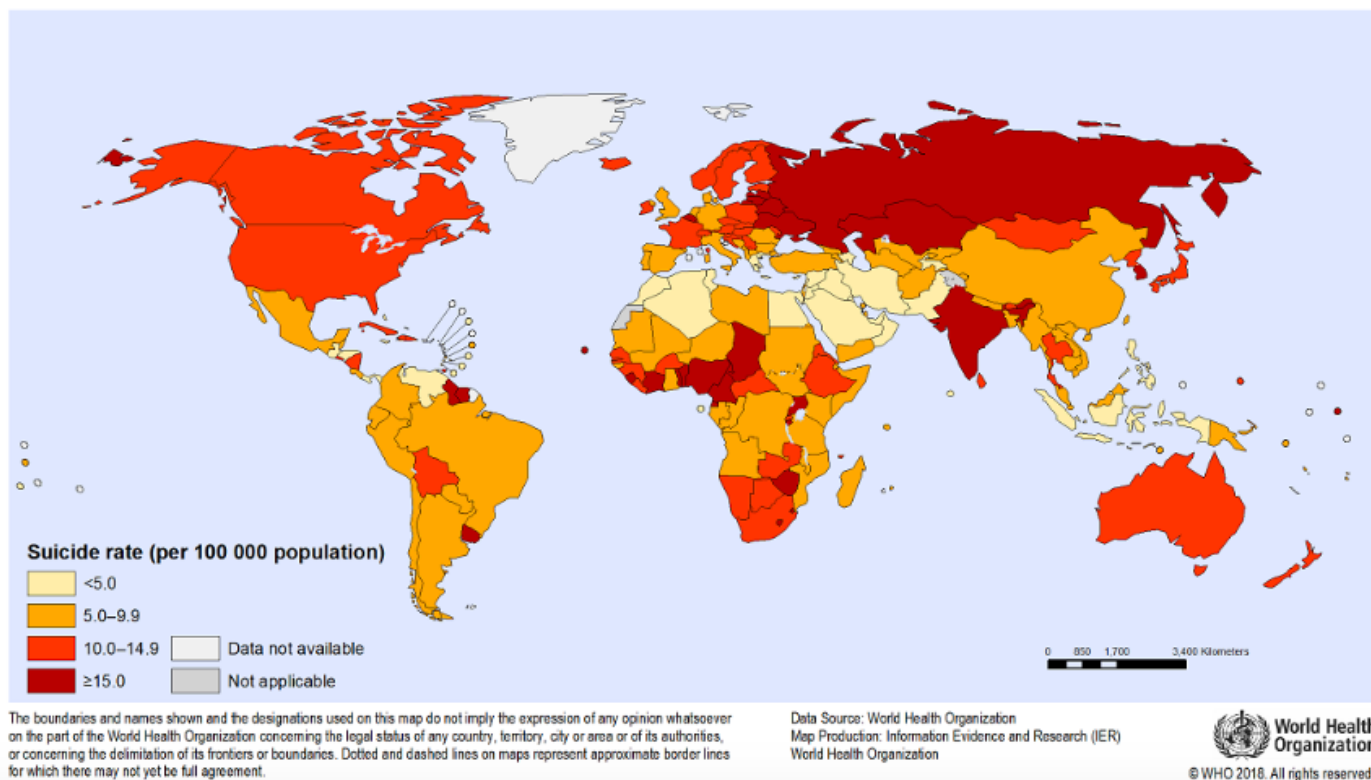


Figure I.1 : Taux de suicide (pour 100 000 habitants) dans le monde en 2016 (OMS)

A ces chiffres déjà alarmants, s'ajoute le nombre de tentatives de suicide, estimé environ dix fois plus importants que le nombre de suicides aboutis. Leur recensement est cependant plus complexe, car une part importante des sujets suicidants ne sont pas connus du système de soins.

Les données épidémiologiques démontrent un « *gender paradox* » : les femmes déclarent davantage de pensées suicidaires et de TS ; elles sont également plus nombreuses à avoir été hospitalisées pour une TS (9). Cependant, les données de mortalité par suicide observées en 2015 s'avèrent nettement plus élevées chez les hommes (10). L'un des facteurs explicatifs serait l'utilisation de moyens plus létaux chez les hommes (armes à feu, pendaison) entraînant davantage de décès que chez les femmes, malgré un nombre plus faible de TS.

Les moyens létaux les plus fréquemment retrouvés dans les suicides aboutis sont la pendaison (56%, principalement chez les hommes), les armes à feu (14%, principalement chez les hommes), et l'ingestion de médicaments et autres substances (11%, principalement chez les femmes) (11).

C Vers une physiopathologie propre aux CS

C.1 Le modèle stress-vulnérabilité

Les CS sont couramment synthétisées en un modèle appelé « stress-vulnérabilité ». Celui-ci a été proposé par Mann et Arango en 1992, intégrant pour la première fois la neurobiologie et la psychopathologie du processus suicidaire. Cette hypothèse fait la distinction entre les **facteurs de vulnérabilité** (aussi appelés facteurs « traits » ou de diathèse) et les **facteurs de stress** (aussi appelés facteurs « états » ou précipitants) (12). Les CS seraient donc issues de facteurs de vulnérabilité intrinsèques à chaque individu (antécédents personnels et familiaux de CS, impulsivité, abus dans l'enfance ...), se construisant depuis la petite enfance ; auxquels viennent se surajouter des facteurs précipitants le passage à l'acte (événements de vie, trouble psychiatrique aigu) (13). Ce processus interactif faciliterait ainsi le déroulement de la crise suicidaire, de son déclenchement dans des conditions de stress jusqu'à son aboutissement potentiel.

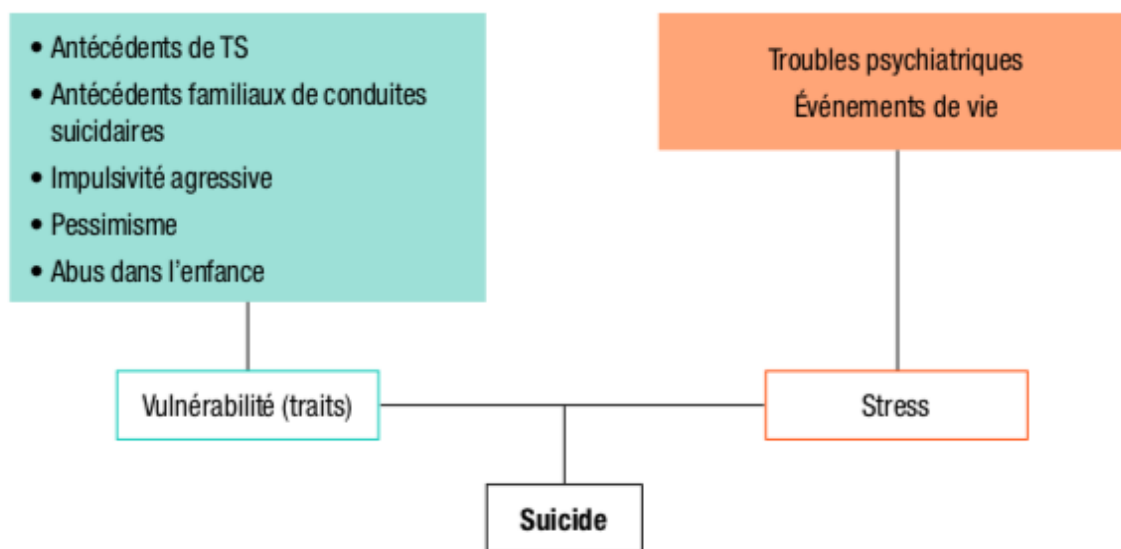


Figure I.2 : Représentation du modèle stress-vulnérabilité d'après Mann et al.

Ainsi, nous détaillerons succinctement les facteurs de stress, potentiels déclencheurs de CS ; et les facteurs de vulnérabilité suicidaire, pré-requis nécessaires au passage à l'acte. Enfin, nous évoquerons les corrélats biologiques associés à cette vulnérabilité.

C.2 Les facteurs de stress (facteurs états)

Les évènements de vie :

Les **évènements de vie stressants** ponctuels survenant dans différents domaines (familial, professionnel, sentimental..) peuvent favoriser le passage à l'acte auto-agressif lorsqu'ils sont associés à d'autres facteurs de risque. Les principales raisons déclarées par les patients pour expliquer leur TS sont : « familiales » (49,2%), « sentimentales » (40,8%) « professionnelles » (10,3%) et liées à leur « état de santé » (10,3%) (11).

L'isolement :

Le **sentiment de solitude et l'isolement social** sont également considérés comme des facteurs de risque importants de CS. Dès 1897, Emile Durkheim expliquait que le suicide est inversement corrélé à l'intégration sociale, qui est elle-même considérée comme un facteur protecteur (14). D'après les résultats d'une revue de littérature récente, le fait d'être objectivement isolé (par exemple, vivre seul) ou de ressentir un sentiment de solitude (le sentiment subjectif d'être seul) sont tous deux fortement corrélés aux CS (15).

C.3 Les facteurs de vulnérabilité suicidaire (facteurs traits)

C.3.1 Les facteurs de vulnérabilité non spécifiques

Les facteurs socio-démographiques :

Comme vu précédemment, le fait d'être un **homme** est sans doute le facteur de risque de suicide le plus remarquable. On retrouve en moyenne deux fois plus de suicide chez les hommes que chez les femmes dans le monde. Cette différence est encore plus visible dans les pays à revenu élevé, puisque le taux de suicide chez les hommes est souvent trois fois plus élevé que chez les femmes. Concrètement, 70 % de toutes les victimes de suicide sont des hommes (16). Les femmes seront, elles, plus susceptibles de réaliser une TS au cours de leur vie.

En ce qui concerne l'âge, les taux de suicide les plus élevés sont enregistrés chez les personnes de **70 ans ou plus**, tous sexes confondus, dans quasiment toutes les régions du monde ; à quelques exceptions près, où les taux de suicide les plus élevés sont enregistrés chez les jeunes (16).

En dehors des personnes âgées, d'autres groupes sociétaux sont plus à risque de suicide, comme les **minorités sexuelles (17)** ou les **populations autochtones (18)**.

Les facteurs socio-économiques :

Le risque relatif de décès par suicide est plus élevé pour les personnes de **faible catégorie socioprofessionnelle**, disposant d'un revenu modeste ou d'un niveau d'éducation peu élevé. Le rôle spécifique de la pauvreté est parfois mentionné (19).

En outre, **le chômage ou l'inactivité** peuvent présenter un niveau de risque comparable à celui observé dans certains troubles psychiatriques (20).

Les antécédents médicaux :

Les **antécédents personnels de maladie psychiatrique** apparaissent comme le premier facteur de risque de CS (19). En effet, plus de 90 % des gens qui meurent par suicide ont un diagnostic de trouble psychiatrique, comme un trouble de l'humeur, une psychose, un trouble du comportement alimentaire ou un abus de substance (21). En premier lieu se trouve la dépression, puisque le risque de suicide chez un patient déprimé est évalué entre 5 et 20 % selon les études (22).

Selon le genre, l'importance des facteurs peut différer : les troubles de l'humeur sont un facteur de risque majeur pour les hommes comme pour les femmes ; alors que les troubles de la personnalité représentent un risque de suicide particulièrement important pour les hommes de même que les troubles anxieux pour les femmes (23).

Par ailleurs, la sévérité du trouble est également à prendre en compte : Le nombre d'hospitalisations, reflet de la sévérité de la pathologie, constitue un facteur de risque accru de suicide. Ce risque reste élevé jusqu'à une semaine après la sortie d'hospitalisation, puis diminue progressivement (24).

Les **antécédents personnels de tentative de suicide** représentent également un risque majeur : le fait d'avoir déjà réalisé une TS au cours de sa vie multiplie le risque de nouvelle tentative par 30. Ce risque est maximal l'année qui suit le geste, mais reste élevé tout au long de la vie puisqu'environ 10% des sujets avec antécédent de TS décéderont par suicide dans les 10 ans (11).

Les **antécédents personnels de maladie somatique** source de handicap, tels que l'épilepsie (19), le cancer (25) ou la sclérose en plaque (26), sont significativement associés à un risque accru de CS. L'importance varie en fonction du degré de sévérité de la maladie.

Les **antécédents familiaux de CS** entraînent une augmentation du risque suicidaire chez la descendance. David Brent et ses confrères ont démontré que le risque de TS parmi les enfants nés de parents ayant un comportement suicidaire est six fois plus important que chez les enfants de parents non suicidaires (27). Des études de cohortes portant sur des jumeaux et des adoptions ont également pu mettre en évidence une héritabilité des CS évaluée entre 30 et 50%, et cela indépendamment de la transmission des pathologies psychiatriques.

Les traumatismes dans l'enfance :

En premier lieu, les **traumatismes dans l'enfance** sont fortement associés aux CS vie entière. Une méta-analyse récente incluant les études longitudinales publiées sur les dix dernières années a observé un impact différent en fonction du type de traumatisme subi : les maltraitances physiques sont les plus à risque de comportements suicidaires (OR= 4.11), viennent ensuite les maltraitances psychologiques (OR= 3.98), puis les abus sexuels (OR= 3.73) et enfin les négligences (OR= 3.42) (28).

Au niveau physiopathologique, les maltraitances infantiles entraînent entre autres une augmentation du niveau inflammatoire (CRP, cytokines) à l'âge adulte (29). Nous verrons par la suite que cette inflammation de bas grade peut expliquer en partie l'apparition des comportements suicidaires.

C.3.2 Les facteurs de vulnérabilité spécifiques : les dimensions neuro-psychologiques du suicide

Les anomalies de prise de décision :

Des **anomalies de prise de décision** (via la tâche de jeu de l'Iowa) ont été rapportées chez des patients avec un ou plusieurs antécédents de TS, et cela indépendamment de la dépression (30). Selon Cáceda et al., les suicidants faisaient des choix plus impulsifs que les patients dépressifs non suicidaires et les individus en bonne santé (31).

Une étude d'imagerie fonctionnelle a prouvé que ces anomalies de prise de décision sont corrélées à une diminution de l'activation du cortex orbito-frontal en situation de choix risqué (32). Le cortex orbito-frontal a donc un rôle important dans la vulnérabilité suicidaire et pourrait être la cible de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Le sentiment d'exclusion sociale :

Dans une autre étude, il a été observé que les sujets suicidants présentaient une hyperactivation du cortex orbito-frontal en réponse à des visages de colère, ce qui indiquerait une hypersensibilité au rejet social. En parallèle, ils présentaient une hyperactivation du cortex cingulaire antérieur en réponse à des visages exprimant la joie, ce qui indiquerait une plus grande difficulté à identifier un signal de soutien (33). Cela permet de mettre en lumière le rôle du **sentiment d'exclusion sociale** dans les CS : les sujets porteurs d'une vulnérabilité suicidaire sont des sujets particulièrement sensibles aux signaux de rejet social et particulièrement insensibles à des signaux de soutien social du fait de ces caractéristiques neuroanatomiques.

La douleur psychologique :

Plusieurs études se sont intéressées au lien entre la **douleur psychologique** présentée par le sujet et l'apparition de CS. La douleur psychologique est définie comme une expérience introspective d'émotions négatives telles que la peur, le désespoir, le chagrin, la honte, la culpabilité, la solitude ou la perte (34). Une méta-analyse réalisée en 2018 confirme le lien entre une douleur morale élevée et l'apparition d'idées suicidaires ou de TS, et cela indépendamment du niveau de dépression présenté par le sujet (35). Des données de neuro-imagerie viennent renforcer ces hypothèses, la douleur psychologique conduisant à une désactivation du cortex préfrontal médian, région cérébrale particulièrement impliquée dans la vulnérabilité suicidaire (36).

De plus, cette douleur psychologique est fortement corrélée à la **douleur physique**. Une étude menée par R Caceda et son équipe a mesuré le seuil de douleur par une pression effectuée sur le tibia de patients déprimés ayant ou non réalisé une TS récente. On retrouve une augmentation du seuil de douleur significative chez les patients avec antécédent de TS comparativement au groupe contrôle. Autrement dit, les patients suicidants seront moins sensibles aux stimuli douloureux, parallèlement à une douleur morale plus élevée (37).

L'impulsivité :

Les **traits de personnalité impulsifs** sont associés aux comportements violents globaux (violence interpersonnelle ou auto-dirigée). L'impulsivité augmente donc le risque de passage à l'acte suicidaire ou auto-agressif au cours de la vie (38).

Une prise en charge de type remédiation cognitive permet de réduire les comportements à risque.

C.4 Corrélats biologiques

Ces facteurs de vulnérabilité suicidaires sont corrélés à différents remodelages biologiques, pouvant expliquer une partie de la physiopathologie propre aux CS :

Le système sérotoninergique :

Des études post-mortem portant sur les cerveaux de sujets suicidés en comparaison avec des sujets contrôles ont démontré une augmentation du niveau de **sérotonine** (39) et de la **tryptophane hydroxylase 2 (TPH2)** (40) dans les noyaux du raphé. Cela traduit une augmentation de la capacité de synthèse de la sérotonine chez les patients suicidés, peut-être en réponse à une diminution de la concentration sérotoninergique globale.

La plupart des études suggèrent une diminution du **transporteur de la sérotonine 5-HTT** limitée au niveau du cortex préfrontal ventro-médial et cingulaire antérieur, zones cérébrales impliquées dans la prise de décision et l'action volontaire (41). Cela diffère avec le déficit observé dans la dépression qui s'étend sur la majeure partie du cortex préfrontal.

Les victimes de suicides semblent également avoir davantage de **récepteurs 5-HT2A** (42) et **5-HT2C** (43) au niveau du cortex préfrontal.

Enfin, de nombreuses données suggèrent qu'il existe de faibles taux d'**acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA)**, principal métabolite de la sérotonine, dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des sujets suicidants (44). En effet, son taux semble être d'autant plus bas que le geste est létal et il prédit le risque suicidaire futur avec un odds ratio de 4,6 chez les patients présentant un trouble de l'humeur.

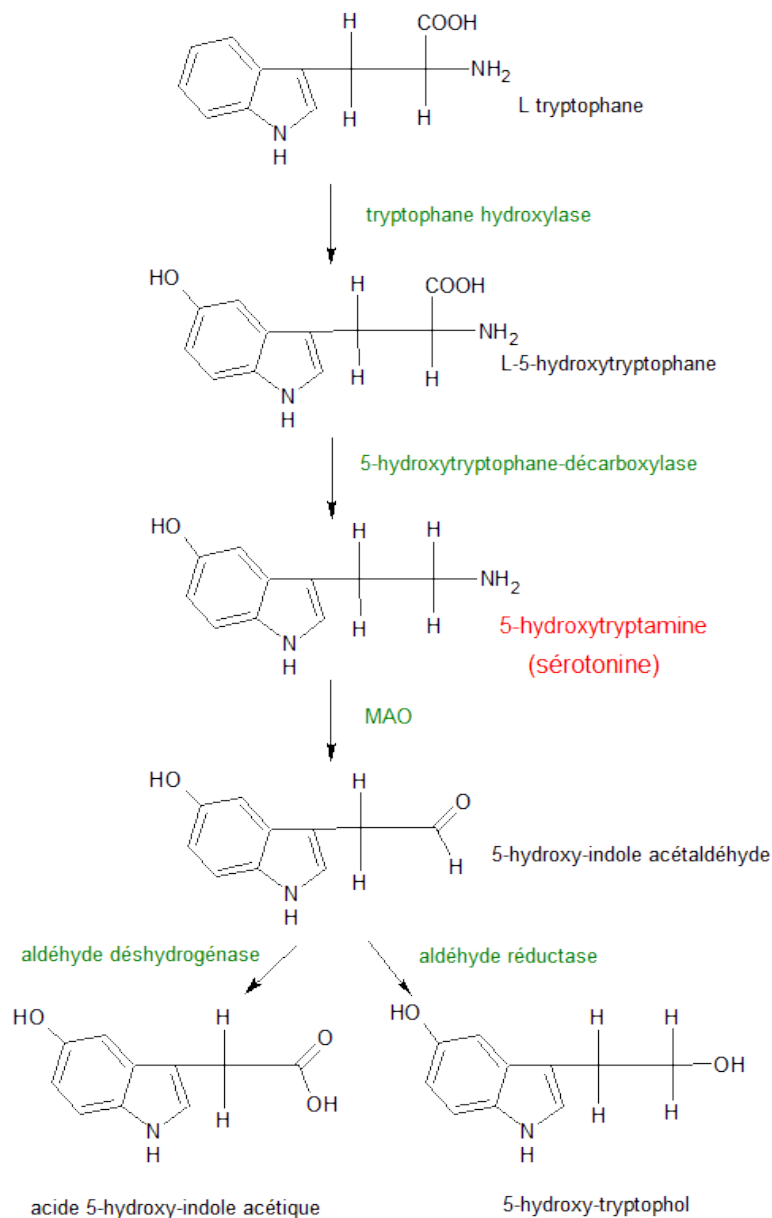


Figure I.3 : Schéma représentatif du métabolisme de la sérotonine

Le système glutamatergique :

Les études portant sur le lien entre système glutamatergique et suicide sont moins nombreuses. L'une d'entre-elles a rapporté moins de récepteurs métabotropes **mGluR3** dans le cortex préfrontal chez les victimes de suicide en comparaison avec des sujets décédés de cause non psychiatrique (45). Par ailleurs, la liaison au **récepteur AMPA** est plus élevée au niveau du noyau caudé (46), et la liaison au **récepteur NMDA** est plus faible au niveau du cortex préfrontal (47).

Ces résultats restent préliminaires et nécessitent des explorations supplémentaires. Cependant, le constat des propriétés anti-suicide de la kétamine, antagoniste puissant du récepteur NMDA, confirme l'implication du système glutamatergique dans la physiopathologie des CS. On pense que les effets de la kétamine sont en partie liés à l'activation de la signalisation mTOR et à la synthèse de protéines synaptiques par le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), qui dépend de la stimulation par le glutamate du récepteur AMPA, en raison de l'antagonisme des récepteurs NMDA par la kétamine (48).

Le système opioïdérique :

Certaines études suggèrent une liaison plus élevée aux **récepteurs opiacés mu** chez les victimes de suicide en comparaison avec les sujets témoins, et cela dans différentes zones cérébrales (49). Une étude génétique a retrouvé un polymorphisme mononucléotidique associé au suicide au niveau du gène du récepteur mu (50).

De plus, il a récemment été démontré que la **Buprénorphine**, un traitement substitutif aux opiacés, peut diminuer les idéations suicidaires sévères chez les patients sans trouble lié à l'usage de substances (51).

L'axe du stress :

Depuis de nombreuses années, les études soutiennent l'hypothèse d'une hyperactivation de l'**axe hypothalamo-pituitaire-adrénergique (HPA)** chez les patients présentant des CS :

- En effet, des études rapportent des taux élevés de **corticotropin-releasing hormone (CRH)** dans le cerveau antérieur, le raphé et le locus coeruleus (52) ; ainsi qu'une augmentation de **pro-opiomélanocortine (POMC)** dans l'hypophyse des sujets suicidés (53).
- Une étude de suivi sur 15 années de 78 patients hospitalisés pour syndrome dépressif majeur montre que les patients n'ayant pas de diminution significative du taux de cortisol sanguin après administration d'un corticoïde de synthèse (test de freination à la dexaméthasone) ont une probabilité 14 fois plus élevée de suicide (54).
- Des études ont retrouvé une hypertrophie du **cortex surrénalien** chez les victimes de suicides violents (55).

Le lien entre niveau de **cortisol basal** et CS est contradictoire selon les études. En effet, une méta-analyse récente a pu mettre en évidence une association entre le taux de cortisol sanguin et les CS variant en fonction de l'âge. Cette association est positive chez les moins de 40 ans (des plus hauts taux de cortisol sont associés aux TS) et négative chez les plus de 40 ans (des plus faibles taux de cortisol sont associés aux TS), ce qui pourrait expliquer l'absence de consensus retrouvé dans les études (56).

Ainsi, il est désormais admis que la dysrégulation de l'axe du stress est intimement liée à l'apparition de CS, et cela d'autant plus lorsqu'il existe des stress répétés précoces ou abus durant l'enfance (57).

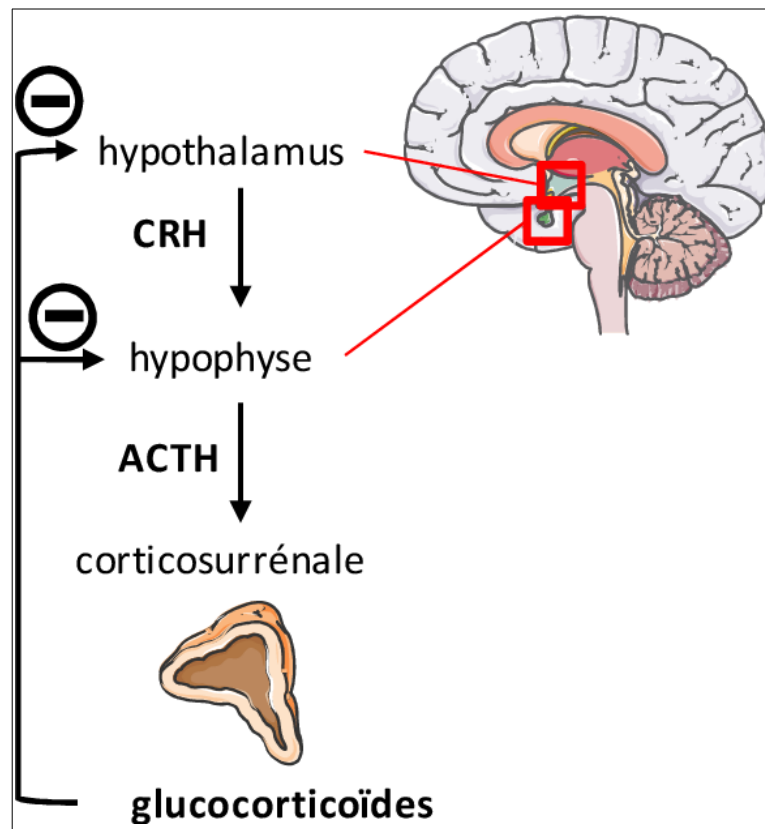


Figure I.4: Schéma représentant l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et ses médiateurs hormonaux

La neuroplasticité :

Des données démontrent qu'il existe un amincissement du cortex préfrontal dorsolatéral chez les victimes de suicide, suggérant une atteinte de la neurogénèse (58). Ce défaut de neurogénèse peut être mis en lien avec une diminution du taux de **brain-derived neurotrophic**

factor (BDNF) et de son récepteur **TrkB**, ainsi que de leurs ARNm respectifs, au niveau du cortex préfrontal (59,60), du cortex temporal (61) et de l'hippocampe (62) des sujets suicidés. Les niveaux de BDNF étaient similaires entre les victimes de suicide traitées par antidépresseurs et les sujets témoins, suggérant une normalisation des niveaux de neurotrophine avec les antidépresseurs (63). Les changements épigénétiques, reflétant peut-être un traumatisme précoce, peuvent expliquer le dysfonctionnement du système BDNF-TrkB dans les CS avec une méthylation du gène BDNF plus élevée (64).

L'inflammation :

L'implication des phénomènes inflammatoires dans la physiopathologie de nombreuses pathologies psychiatriques, et notamment des CS, est désormais communément admise par la communauté scientifique. Ce chapitre fera l'objet de l'intégralité de la partie II de cette revue bibliographique.

D En résumé

Le suicide, à l'origine d'un décès toutes les 40 secondes dans le monde, est un véritable problème de santé publique. Son caractère évitable en fait une cible de prévention prioritaire.

L'hypothèse « **stress-vulnérabilité** » modélise la physiopathologie des CS : l'apparition de facteurs de stress au cours de la vie interagit avec une vulnérabilité intrinsèque à un individu, favorisant le passage à l'acte. L'ensemble de ce processus est corrélé avec un remodelage biologique spécifique (sérotonine, glutamate, axe du stress, opioïdes, inflammation ...).

La découverte d'un marqueur biologique permettrait, en parallèle de l'évaluation clinique, de fournir un outil objectif dans le dépistage des sujets à risque suicidaire ; voire de devenir une nouvelle cible thérapeutique.

II Inflammation et pathologies neuro-psychiatriques

A Définitions

A.1 Le processus inflammatoire

L'inflammation est un processus de défense immunitaire de l'organisme face à une menace : blessure, infection, allergie... Elle peut jouer un double rôle en physiopathologie : l'inflammation est indispensable à la défense de l'organisme ; mais sa mise en jeu entraîne des phénomènes pathologiques (que l'on peut considérer comme le « prix à payer » pour cette défense) qui peuvent s'avérer nocifs s'ils sont trop importants ou inappropriés à la situation (65). La réaction inflammatoire est le plus souvent aiguë, durant moins de 48 heures ; mais elle peut aussi être chronique et durer des semaines, voire des années. Ainsi, l'inflammation peut prendre différentes formes : aiguë ou chronique, locale ou systémique, protectrice ou délétère. De plus, elle implique de nombreux médiateurs immunitaires, cellulaires ou protéiques, présents au niveau périphérique ou du système nerveux central (SNC).

A.2 Inflammation et cerveau sain

Malgré le fait que le cerveau soit protégé par des barrières physiques spécialisées, il n'est ni inerte ni séparé immunologiquement de la périphérie. L'interaction entre les neurones, les cellules gliales et le système immunitaire contribue au fonctionnement cérébral global, tel que la cognition, les comportements sociaux et les apprentissages. Ainsi, bien que l'activité inflammatoire soit principalement connue pour son rôle de première ligne de défense contre les lésions tissulaires et les infections microbiennes, les recherches menées au cours des dernières décennies ont révélé que l'activité inflammatoire est également un puissant organisateur du comportement.

Des études menées chez la souris ont montré que l'immunité adaptative est nécessaire aux performances cognitives. En effet, les souris avec un déficit immunitaire sévère ont développé des difficultés d'apprentissage spatial, de mémoire, et d'interactions sociales. Les symptômes sont réversibles après l'injection de lymphocytes T exogènes (66).

De plus, cette immunité est nécessaire pour faire face au stress. Par exemple, l'exposition de souris à un stress va augmenter le flux de lymphocytes T jusqu'au cerveau, et les souris avec un déficit en lymphocytes T vont montrer davantage de signes de mauvaise adaptation au stress

(67). Selon ces résultats, la production de lymphocytes T spécifiques du cerveau serait nécessaire à l'acquisition de la résilience chez la souris, conduisant à l'idée que la vaccination avec des peptides du SNC pourrait stimuler les comportements d'adaptation (68).

En outre, un bon équilibre de l'inflammation est nécessaire pour obtenir un fonctionnement optimal du SNC et maintenir un état d'homéostasie ; cependant, une réaction immunitaire écrasante entraîne une perte neuronale et une altération de la cognition (69).

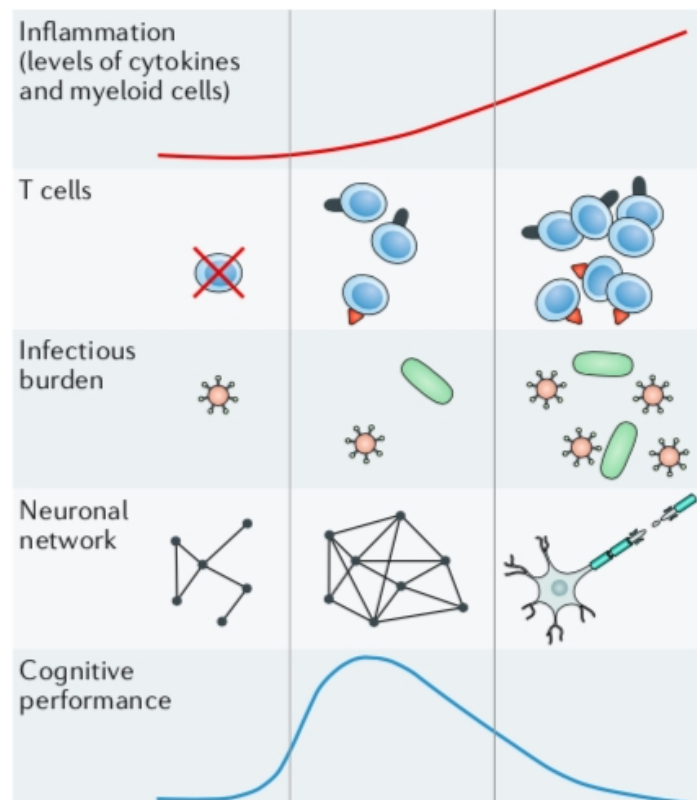


Figure II.1 : Relation entre le système immunitaire, les circuits neuronaux et les performances cognitives (K. Pape et al., 2019).

Nous allons démontrer qu'une réaction inflammatoire a initialement été retrouvée dans de nombreuses pathologies neurologiques. Face à ce constat, la recherche s'est centrée sur le lien entre inflammation et pathologies psychiatriques ; pour enfin s'intéresser spécifiquement aux conduites suicidaires.

B Inflammation et pathologies neurologiques

B.1 Généralités

De nombreuses données suggèrent qu'il existe un rôle du système immunitaire et auto-immunitaire dans une grande variété de pathologies neurologiques. En effet, la libération de molécules pro inflammatoires systémiques (ex: IL-1 β , IL-6 ou TNF) peut affecter le parenchyme cérébral via les circuits nerveux (principalement le nerf vague), en interagissant avec les récepteurs aux cytokines présents sur les cellules endothéliales cérébrales ou via l'activation microgliale (70). Ainsi, une atteinte inflammatoire peut contribuer à l'apparition ou à l'aggravation d'une pathologie neurologique. Les comportements secondaires tels que le retrait social ou la fatigue, appelés « sickness behaviour » sont considérés comme des réponses adaptatives qui augmentent la survie du sujet (71).

Une inflammation centrale et périphérique a donc été observée dans plusieurs affections neurologiques à la physiopathologie pourtant bien différente, tels que l'AVC (72), la sclérose en plaque (73), les maladies neurodégénératives (74), ou l'épilepsie (75). Nous détaillerons cette dernière et prendront l'exemple récent de l'infection au Covid-19.

B.2 L'épilepsie

La première description de l'épilepsie causée par l'inflammation date de 1958 quand Théodore Rasmussen de l'institut neurologique de Montréal a décrit des enfants présentant des crises focales et une hémiparésie progressive, chez qui il a retrouvé des changements inflammatoires hémisphériques (76). Ce trouble, qui sera ensuite appelé « encéphalite de Rasmussen », est caractérisé par une production accrue de cytokines, une activation microgliale et une astrocytose dans l'hémisphère affecté (77).

Par la suite, l'implication de l'inflammation dans la physiopathologie épileptique n'a fait que se confirmer :

Au niveau périphérique, il a été démontré que les niveaux de diverses cytokines augmentent de façon transitoire dans le sang et le LCR des patients épileptiques après différents

types de crises (78,79). La concentration de cytokines dans le LCR était plus élevée que dans le sang, suggérant une origine cérébrale.

Par ailleurs, un changement du ratio de lymphocytes T CD4/CD8 est observé dans le sang de patients avec épilepsie (80). Des données indiquent une élévation significative de lymphocytes NK et de lymphocytes T8 chez les sujets épileptiques durant la transition ictale à post-ictale (81).

Au niveau central, divers marqueurs de l'inflammation ont été mesurés dans le tissu épileptogène de patients pharmacorésistants traités chirurgicalement, notamment dans les malformations du développement cortical (gangliogliome, tumeurs neuroépithéliales, dysplasie corticale focale (82), sclérose tubéreuse (83)), dans l'épilepsie du lobe temporal avec sclérose hippocampique (84), et dans l'encéphalite de Rasmussen (85).

De plus, les thérapies immunomodulatrices (telles que les corticoïdes, les immunoglobulines intra-veineuses, le natalizumab, ou les antagonistes du récepteur IL-1bêta (86,87)) se sont avérées efficaces dans le traitement de syndromes épileptiques, soutenant l'implication du système immunitaire dans l'épilepsie.

En miroir, de nombreux traitements anti-épileptiques peuvent affecter l'immunité humorale et cellulaire, modifiant le comportement des lymphocytes T et l'expression de médiateurs inflammatoires (88). Par exemple, le Diazépam diminue la production d'interféron gamma par les lymphocytes T (89).

L'inflammation cérébrale induite par une crise ne nécessite pas la mort neuronale. Au contraire, l'inflammation précède la perte neuronale induite par les crises (90). Ces preuves soutiennent le rôle de l'inflammation comme facteur causal de la **neuro-dégénérescence**. Par ailleurs, les molécules inflammatoires peuvent modifier l'excitabilité neuronale, principalement grâce à leur interaction avec le système glutamatergique (91). Ainsi, les médiateurs inflammatoires conduisent à une **hyper-excitabilité neuronale**, à l'origine de l'apparition des crises comitiales et de la maladie épileptique.

B.3 Le Covid-19

La récente pandémie mondiale au coronavirus, débutée en Chine en décembre 2019, a entraîné de graves symptômes et une mortalité élevée. Le coronavirus, tenant son nom de sa forme en couronne, est le virus à ARN qui abrite le plus grand génome parmi les virus à ARN actuellement connus. Il entraîne des symptômes similaires à ceux du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) de 2003, qui agissent tous deux sur le récepteur de l'ACE2. Plusieurs études ont décrit des manifestations cliniques typiques de l'infection au Covid-19, comprenant de la toux, des troubles digestifs et un syndrome pseudo-grippal (fièvre, asthénie, courbatures). Il est également à l'origine d'un syndrome inflammatoire biologique, confirmant la présence d'une réaction immunitaire (92).

Au delà des symptômes typiques, cette infection virale est capable d'entraîner des atteintes neurologiques. En effet, dans une étude évaluant 214 patients positifs au Covid-19, 36.4 % présentaient des symptômes neurologiques périphériques (anosmie, agueusie, altération de la vision et douleurs nerveuses) ou centraux (céphalées, troubles de la conscience, maladie cérébrovasculaire aiguë, ataxie et convulsions) (93). Par ailleurs, les patients atteints d'une infection sévère étaient plus susceptibles de développer des manifestations neurologiques. Un oedème cérébral et une dégénérescence neuronale ont été confirmés lors de l'autopsie de ces patients (94). Ces anomalies peuvent être provoquées par l'action directe du virus sur le SNC (par la voie vasculaire ou neuronale), par l'hypoxie, ou par l'inflammation secondaire à l'infection. Le taux d'IL-6 est notamment positivement corrélé avec la gravité des symptômes (95).

Ainsi, cet exemple récent est une nouvelle preuve de l'implication de l'inflammation dans l'apparition de troubles neurologiques.

C Inflammation et pathologies psychiatriques

C.1 Généralités

Au delà de son implication dans les pathologies neurologiques, la dysrégulation immunitaire a également été décrite dans de nombreuses pathologies psychiatriques comme la schizophrénie (96), l'autisme (97), le trouble bipolaire (98) et la dépression (99). Tout comme

plusieurs maladies neurologiques, on retrouve une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires en périphérie (en particulier IL6, récepteur à IL2, IL1B, IL17A, TNF- α et CRP). Le fait que les patients souffrant d'une pathologie auto-immune présentent souvent, au cours de leur évolution, des symptômes psychiatriques ne fait que confirmer cette hypothèse (comme dans le lupus érythémateux disséminé (100) ou le syndrome des anticorps anti-phospholipides (101)).

Le dysfonctionnement immunitaire est-il une cause ou une conséquence ? Cette question fait toujours l'objet d'un débat intense sur la physiopathologie des troubles psychiatriques. Néanmoins, malgré l'absence de réponse claire, les interventions qui modulent le système immunitaire peuvent être utiles. En effet, des effets anti-inflammatoires de différents traitements psychotropes ont été décrits (antidépresseurs, régulateurs de l'humeur et antipsychotiques) (102). De plus, une méta-analyse montre que les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont un effet positif dans la dépression (103). Une intervention pharmacologique sur la réponse inflammatoire en psychiatrie peut ainsi améliorer le pronostic des patients et, dans le futur, aider aux stratégies préventives chez les individus à haut risque.

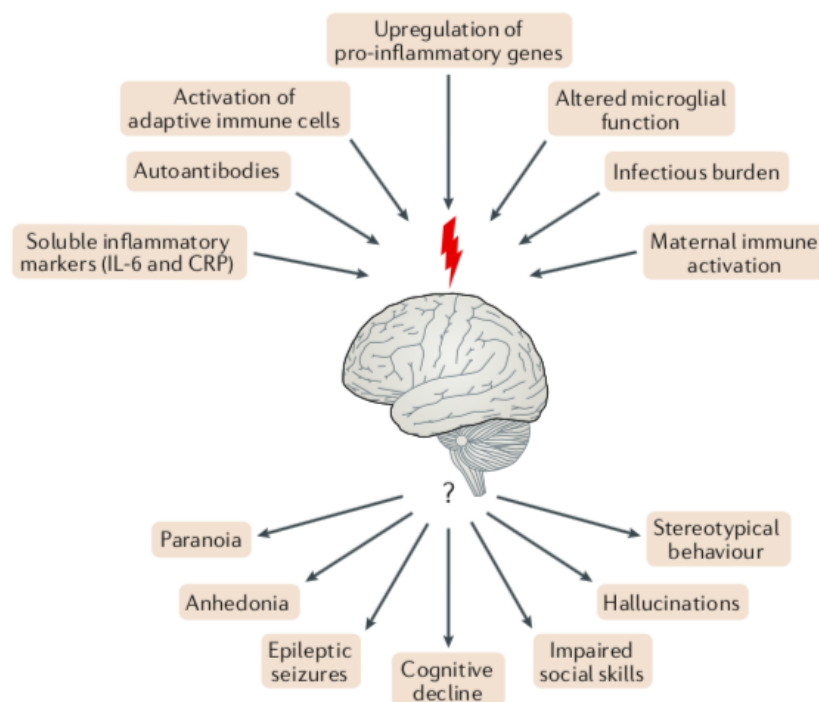


Figure II.2 : Image représentant la dysrégulation immunitaire et les symptômes neuro-psychiatriques secondaires (K. Pape et al., 2019).

Afin de détailler les mécanismes inflammatoires impliqués dans les pathologies psychiatriques, je prendrai pour exemple l'épisode dépressif caractérisé.

C.2 L'épisode dépressif caractérisé

C.2.1 Pré-requis

Des taux élevés de dépression sont retrouvés dans des maladies systémiques comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, métaboliques et neurodégénératives. Toutes sont associées avec une activation des voies inflammatoires et du stress oxydatif (104). Une étude montre qu'une première hospitalisation pour une maladie auto-immune augmente le risque de diagnostiquer un trouble de l'humeur de 45%, et toute histoire d'hospitalisation pour une infection augmente le risque d'un trouble de l'humeur secondaire de 62% (105). Par ailleurs, il existe des similitudes phénoménologiques entre les symptômes de maladies inflammatoires et la dépression clinique ; comprenant la fatigue, l'activité réduite, le retrait social, l'anorexie et les troubles du sommeil ; suggérant qu'elles peuvent partager une voie physiopathologique commune (106).

C.2.2 Inflammation périphérique

Au niveau périphérique, l'évidence d'une augmentation des marqueurs inflammatoires dans la dépression s'est construite durant les trente dernières années, incluant notamment les cytokines (IL6, IL1, TNFalpha), les chémokines (MCP-1) et la CRP (107). Les populations cellulaires sont aussi touchées avec l'activation pro inflammatoire des lymphocytes T et du système monocyte-macrophage.

Il y a une augmentation des preuves affirmant que l'inflammation joue un rôle dans l'évolution chronique de la dépression, augmentant la vulnérabilité pour les épisodes suivants et précipitant la progression de la maladie (108).

C.2.3 Inflammation centrale

Au niveau central, une méta-analyse récente s'est concentrée spécifiquement sur le taux de cytokines dans le liquide céphalo-rachidien chez des patients atteints d'épisode dépressif, de schizophrénie ou de trouble bipolaire, et a trouvé des niveaux accrus d'IL-6 et d'IL-8 comparativement à des sujets témoins (109).

Dans des études de neuro-imagerie, il a été démontré une augmentation de l'activité métabolique au niveau du cortex cingulaire antérieur (CCA) subgénéral durant les épisodes de

dépression, comparativement à la rémission chez les mêmes sujets (110). De plus, des études d'imagerie fonctionnelle montrent une activation renforcée dans la même aire en réponse à un traitement par interféron alpha (111).

Dans des études réalisées en post-mortem, il a été retrouvé une augmentation du taux de TNF- α transmembranaire au niveau de cortex préfrontal de sujets déprimés (112). De la même façon, plusieurs gènes liés aux voies apoptotiques et inflammatoires étaient surexprimés (113). D'autres études post-mortem montrent que plusieurs marqueurs spécifiques pour les astrocytes, tels que le GFAP, sont réduits chez les patients atteints d'une dépression. La réduction des marqueurs spécifiques des astrocytes a été trouvée dans des zones du cerveau qui sont bien connues pour être impliquées dans l'humeur dépressive et l'anhédonie, comme le cortex préfrontal (114), le cortex cingulaire antérieur (115), l'amygdale (116) ou le locus coeruleus (117). La réduction des marqueurs des astrocytes peut refléter une altération de leur fonction, y compris un effet éventuel sur l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Enfin, la microglie peut être suractivée dans les régions cérébrales clés qui régissent l'humeur et la cognition (118). La microglie hyperactive crée également une boucle positive en libérant des cytokines, qui augmentent encore l'inflammation, ainsi que le recrutement et l'activation de la microglie. Celle-ci augmente le stress oxydatif local, endommageant davantage les circuits neuronaux dans les régions clés du cerveau.

C.2.4 *Corrélat biologiques*

Inflammation et glutamate :

Il a été démontré que les cytokines inflammatoires interagissent avec les voies du glutamate de plusieurs manières importantes, notamment en diminuant l'expression des transporteurs du glutamate sur les cellules gliales et en augmentant la libération de glutamate par les astrocytes. Le glutamate libéré par les astrocytes a un accès préférentiel aux récepteurs extra-synaptiques NMDA, qui se sont avérés diminuer le BDNF et augmenter la toxicité neuronale. De plus, il a été démontré que les cytokines inflammatoires réduisent la glutamine synthétase, qui convertit le glutamate en glutamine, entraînant potentiellement une accumulation de concentrations intracellulaires et extracellulaires de glutamate. Les cytokines peuvent également réduire l'expression des transporteurs de glutamate sur les oligodendrocytes et, en excès, sont directement toxiques pour ces cellules. Ainsi, les effets des cytokines inflammatoires sur le

métabolisme, la recapture et la libération du glutamate par les astrocytes et les oligodendrocytes, ainsi que sur l'intégrité de ces éléments gliaux, fournissent un lien intéressant entre inflammation, glutamate et dépression (119).

Inflammation et sérotonine :

L'effet direct des cytokines sur les niveaux de monoamine sert de mécanisme clé par lequel l'inflammation peut affecter l'humeur et la cognition. Il a été démontré que les cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-2 et IL-6 modifient directement les niveaux de monoamine (120).

En effet, les cytokines augmentent l'activité enzymatique de l'indolamine 2,3-dioxygénase (IDO), augmentant ainsi la dégradation du tryptophane en catabolites dépressogènes du tryptophane (voie de la kynurénine, détaillée plus bas). L'épuisement du tryptophane entraîne une diminution des niveaux de production et de libération de sérotonine, reconnu depuis longtemps comme un mécanisme potentiel de dysfonctionnements affectifs et cognitifs (121).

Les niveaux de sérotonine peuvent également être directement modulés par l'IL-6 et le TNF- α via une dégradation de la sérotonine en acide 5-hydroxyindole-acétique (122).

Ensemble, les cytokines pro-inflammatoires peuvent induire à la fois des troubles de l'humeur et des troubles cognitifs en favorisant l'épuisement du tryptophane, la dégradation de la sérotonine et la production de catabolites dépressogènes du tryptophane.

Inflammation et cortisol :

Des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires régulent positivement l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, conduisant à une hypercortisolémie (123). L'augmentation des niveaux de cortisol peut altérer fortement l'humeur. En effet, l'induction de la dépression via des niveaux accrus de stéroïdes exogènes ou endogènes a été bien documentée (124). Le cortisol augmente également l'activité de l'indolamine 2,3-dioxygénase (IDO), augmentant ainsi la dégradation du tryptophane en catabolites dépressogènes du tryptophane (125). De plus, les glucocorticoïdes affectent l'intégrité des membranes neuronales en bloquant les mécanismes de réparation qui sont effectués par le BDNF. Enfin, l'augmentation chronique du cortisol perd son effet anti-inflammatoire à cause de la désensibilisation des récepteurs aux glucocorticoïdes (126). Cela entraîne un emballement de la machinerie inflammatoire et le maintien de symptômes dépressifs.

Inflammation et kynurénine :

L'activation concomitante de la microglie et la fonction réduite des astrocytes pourraient avoir des effets en aval sur la voie de la kynurénine (127) : les cytokines peuvent activer l'indolamine 2,3-dioxygénase (IDO), une enzyme exprimée dans la microglie et les astrocytes. L'IDO catabolise le tryptophane en différents produits métaboliques, dont la voie de la kynurénine. Deux des produits finaux de la voie de la kynurénine sont l'acide quinolinique (QUIN) et kynurénique (KYNA). La microglie exprime une enzyme essentielle pour produire QUIN, tandis que les astrocytes expriment une enzyme essentielle pour produire KYNA. QUIN est considéré comme un produit final neurotoxique de la voie kynurénique, tandis que KYNA est neuroprotecteur (128). Par conséquent, un déséquilibre entre l'activation de la microglie et des astrocytes peut influencer la production de QUIN et de KYNA.

Ces deux métabolites interagissent également avec le système glutamatergique : il a été démontré que QUIN active le récepteur NMDA et augmente le glutamate dans la fente synaptique.

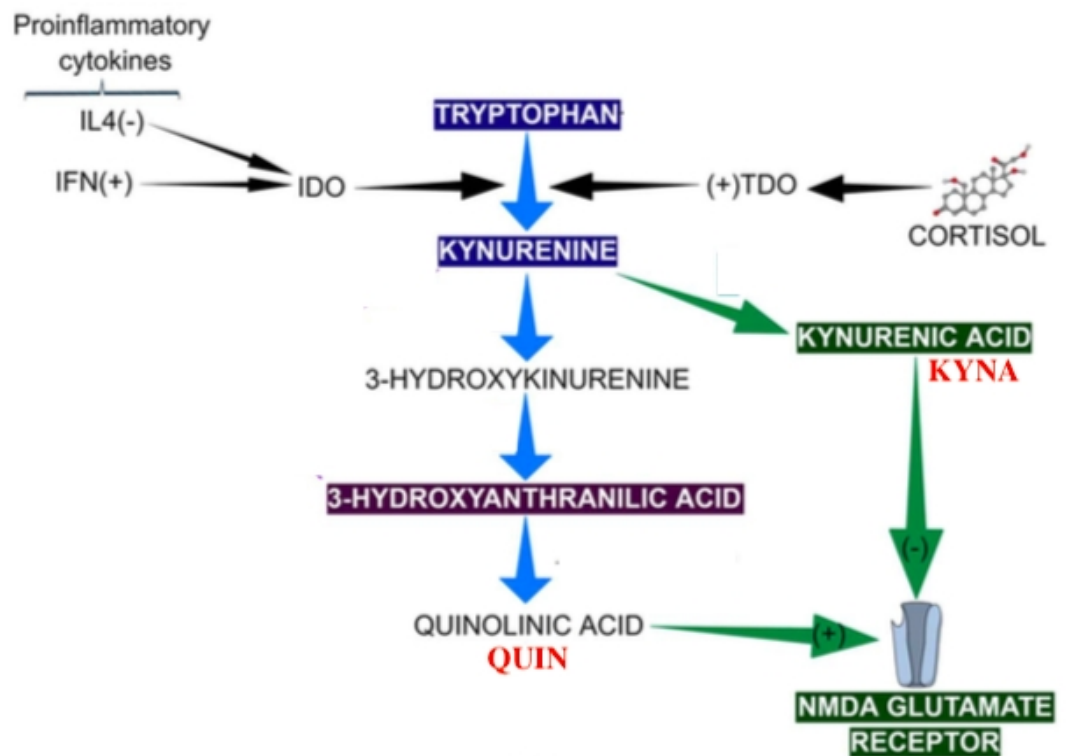


Figure II.3 : Schéma représentant la voie tryptophane-kynurénine, activée par l'inflammation et impliquée dans la physiopathologie de l'épisode dépressif caractérisé (E. Leonard et al., 2018).

D Inflammation et conduites suicidaires

D.1 Pré-requis

Un nombre croissant de données suggère un lien direct entre inflammation et CS, et cela indépendamment des pathologies psychiatriques associées. En effet, les premières observations à ce sujet ont révélé une association entre allergie, asthme et suicidalité (129,130). Par la suite, des études ont révélé la modification de marqueurs inflammatoires à la fois dans le plasma de sujets suicidants, dans le liquide céphalo-rachidien, et au niveau cérébral, incluant les cytokines (IL2 and soluble IL2 receptor, IFN gamma, IL4, IL5, IL6, IL10, TNF- α , IL6, IL8, TGF beta1), les chemokines (MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11), la protéine C réactive (CRP), le VEGF et la kynurénine (131,132).

De plus, O'Donovan et son équipe ont prouvé qu'il existait un lien proportionnel entre l'intensité des idéations suicidaires et le niveau d'inflammation, chez des patients déprimés (133).

D.2 Inflammation périphérique

Au niveau périphérique, il a été retrouvé de façon reproductible une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β et IL-6) accompagnée d'une diminution des cytokines anti-inflammatoires (IL-2) dans le sang des sujets suicidants comparativement aux sujets contrôles (134,135). Le Pr Courtet et son équipe ont proposé le dosage de la CRP comme un moyen d'anticiper les comportements et d'affiner le traitement d'une crise suicidaire. En effet, il a été montré que les patients ayant des antécédents de TS ont des taux sanguins élevés du biomarqueur pro-inflammatoire (la protéine c-réactive, CRP) par rapport aux témoins affectifs (patients déprimés n'ayant pas fait de TS), et cela indépendamment du délai entre le geste suicidaire et l'évaluation (136). De plus, une étude sur les tentatives de suicide a révélé que les taux plasmatiques d'IL-6 étaient positivement corrélés avec le trait d'impulsivité et avec les méthodes de TS violentes (137).

D.3 Inflammation centrale

Cette dysrégulation inflammatoire est également retrouvée **au niveau central**, notamment grâce à des études post-mortem :

- Au niveau cellulaire : Une activation microgliale est retrouvée dans des régions cérébrales spécifiques (cortex pré-frontal dorsolatéral, cortex cingulaire antérieur, thalamus médiodorsal)

chez les patients suicidés souffrant d'une schizophrénie ou d'un trouble dépressif (138,139). De plus, une autre étude montre une hypertrophie astrocytaire dans le cortex de sujets déprimés décédés par suicide. Cela est associé à une altération de l'expression de plusieurs gènes astrocytaires (12).

- Au niveau protéique : Une méta-analyse indique l'expression de l'IL-1 β et de l'IL-6 dans des échantillons de cerveau post-mortem provenant de sujets décédés par suicide (135). De plus, d'autres études retrouvent des taux élevés d'IL-1 β , IL-4, IL-13, IL-6 et TNF α spécifiquement dans le cortex orbito-frontal des sujets victimes de suicide par rapport aux sujets décédés d'autres causes (140,141). Or, nous savons que le cortex orbito-frontal est une zone du cerveau qui module des facteurs pro-suicidaires, comme la prise de décision (32).

In vivo, une étude de Tomographie par émission de positons a montré une élévation de la protéine translocatrice (marqueur des cellules microgliales activées) et une neuro-inflammation dans le cortex cingulaire et l'insula chez les patients suicidaires déprimés (142). Ces données suggèrent que les CS pourraient être associées à une activation microgliale et à une inflammation de bas grade, indépendamment du diagnostic psychiatrique.

D.4 Corrélats biologiques

De la même façon que vu précédemment dans la dépression, les mécanismes par lesquels les cytokines peuvent contribuer à la physiopathologie du comportement suicidaire comprennent la voie de la kynurénine, la dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et l'altération du métabolisme des monoamines.

Les niveaux de QUIN dans le LCR des personnes qui tentent de se suicider sont deux à trois fois plus élevés que chez les témoins sains, et sont corrélés positivement avec le taux d'IL-6 ainsi que l'intentionnalité suicidaire (143). Ce niveau de QUIN reste élevé même deux années après le geste suicidaire (144). De plus, les taux sanguins de kynurénine sont plus élevés chez les personnes qui tentent de se suicider par rapport à un groupe témoin uniquement déprimé, suggérant une dérégulation de la voie kynurénine plus prononcée chez les patients suicidaires (145).

Ainsi, il semblerait que les changements biologiques observés dans la dépression et les CS soient similaires mais d'ampleurs différentes (146).

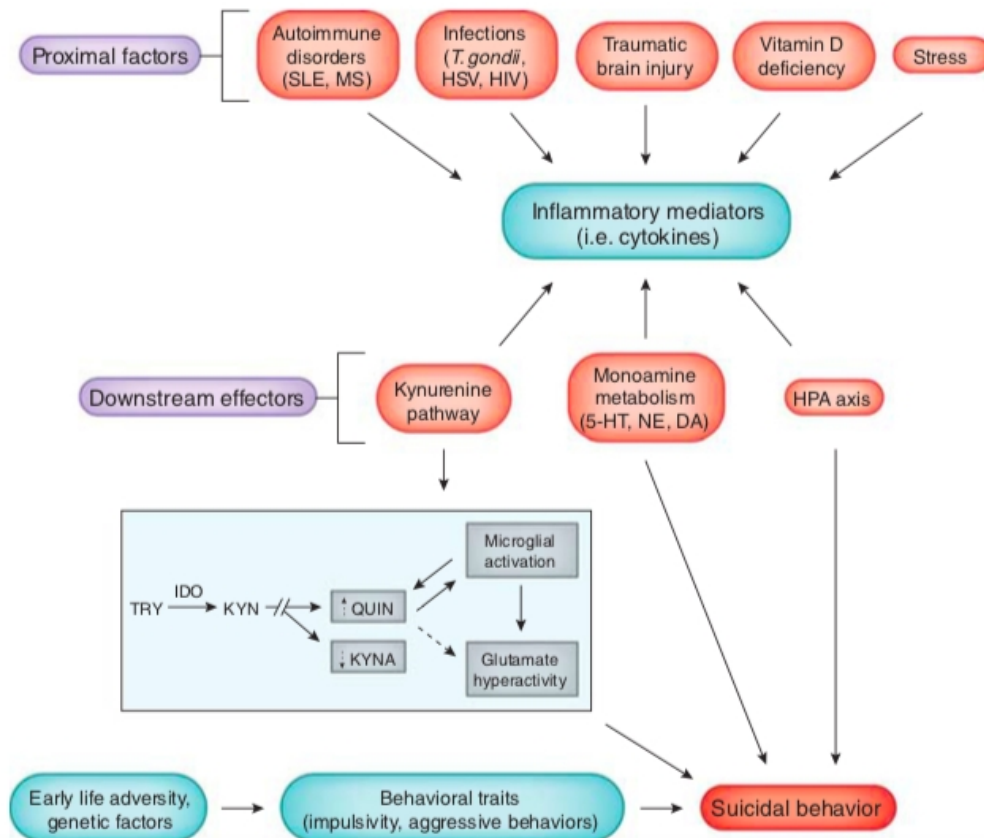


Figure II.4 : Facteurs contribuant à la physiopathologie des CS (L. Brundin, 2016).

Des facteurs proximaux immunitaires peuvent induire une réponse inflammatoire soutenue, qui va ainsi moduler les effecteurs en aval (voie de la kynurénine, métabolisme des monoamines et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien). Des facteurs génétiques et traumatiques peuvent également entraîner l'apparition de traits de personnalité impulsifs. L'ensemble peut converger vers des comportements suicidaires.

D.5 Inflammation et facteurs de vulnérabilité suicidaire

Au delà de son implication spécifique aux CS, l'activation inflammatoire a également été identifiée dans différents facteurs de vulnérabilité suicidaire bien connus, tels que les comportements sociaux (isolement et sentiment de rejet), les traumatismes dans l'enfance ou bien les évènements de vie stressants :

Inflammation et comportement social :

La recherche a récemment démontré que l'inflammation est un puissant régulateur du comportement social. En effet, d'un point de vue évolutionniste, un individu déconnecté socialement sera plus vulnérable (risque de prédation, blessure, infection). Ainsi, une régulation à la hausse de la réponse pro-inflammatoire par l'organisme permet de prévenir le danger et

augmenter la survie. Parallèlement, un état d'inflammation accrue est capable d'augmenter la sensibilité aux expériences sociales menaçantes, tout en majorant la recherche de signaux de soutien. Ainsi, stress social, inflammation et sensibilité sociale sont intimement liés (*figure II.5*) (147).

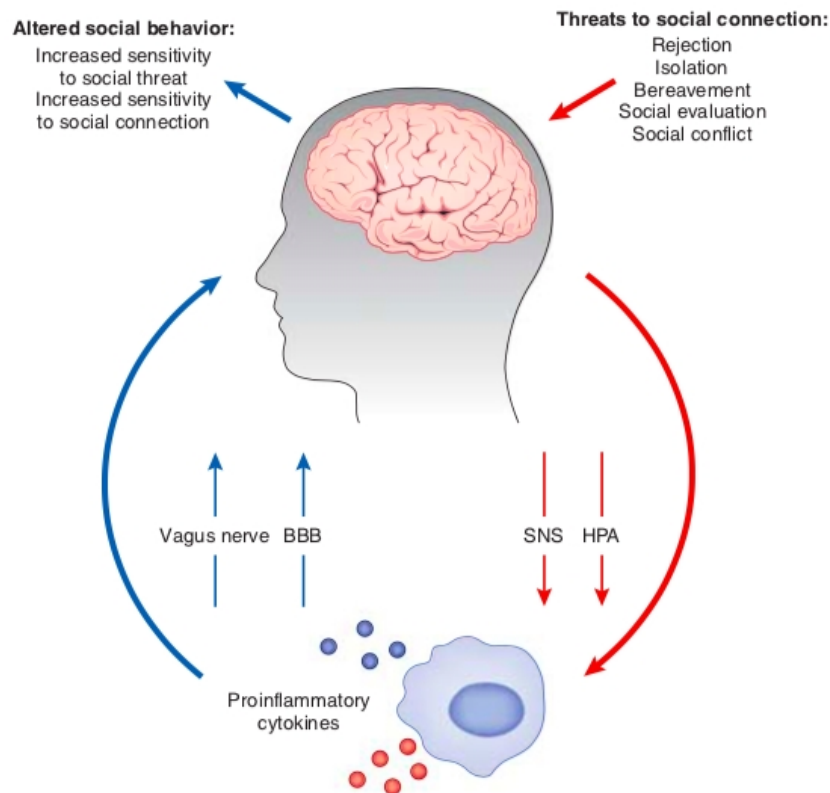


Figure II.5 : Co-régulation entre inflammation et comportement social (Eisenberger et al, 2017)

Côté droit de la figure : les expériences de stress social (rejet ou isolement) peuvent activer le système nerveux sympathique (SNS) et l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénergique (HPA) et ainsi majorer l'activité pro-inflammatoire.

Côté gauche de la figure : Les cytokines pro-inflammatoires, agissent au niveau central via le nerf vague ou la BBE, et sont capables de modifier la sensibilité à l'environnement social (sensibilité à la menace et au rejet).

La première étude qui s'est concentrée spécifiquement sur l'effet de l'inflammation sur l'expérience sociale a exposé des sujets à une réaction inflammatoire expérimentale grâce à de l'Endotoxine. Les résultats ont démontré que, en plus d'induire une humeur dépressive, l'inflammation augmentait également le sentiment de déconnexion sociale (148).

Plus précisément, l'inflammation entraîne une **sensibilité neuronale accrue aux expériences sociales négatives ou positives**, permettant d'identifier rapidement les signaux de soutien ou de danger. Dans une étude, des sujets, ayant reçu ou non de l'Endotoxine, ont été assignés à une tâche d'exclusion sociale virtuelle (cyberball game). Les résultats ont démontré que les participants ayant répondu à la provocation inflammatoire avaient une plus grande activité du cortex cingulaire antérieur (CCA) et de l'insula, régions cérébrales impliquées dans l'expérience douloureuse. Ainsi, une plus grande activité inflammatoire était associée à une plus grande sensibilité à l'exclusion sociale (149).

En parallèle, des sujets ayant effectué une provocation inflammatoire par Endotoxine ont montré une plus grande activité du striatum ventral, région cérébrale de la récompense, en réponse à la visualisation d'images de leurs proches (150).

Tout comme l'activité inflammatoire peut modifier le comportement social, le comportement social peut également modifier l'activité inflammatoire.

Premièrement, tout facteur de stress social (séparation, deuil..) entraîne une activation de l'activité pro-inflammatoire (147). De plus, des études utilisant un stress social expérimental (trier social stress test ou TSST), consistant à prononcer un discours et faire du calcul mental devant un jury d'évaluateurs, ont retrouvé une activation inflammatoire en pré et post-test (151). De la même façon, l'isolement social objectif (personnes âgées, personnes vivant seules...) et le sentiment de solitude subjectif sont tous deux associés à un niveau inflammatoire accru (147).

Inflammation et abus dans l'enfance :

Il existe de nombreuses preuves dans la littérature retrouvant une augmentation de biomarqueurs inflammatoires circulants ; tels que l'IL-6, l'IL-1 β et la CRP, chez les sujets ayant subis des traumatismes dans l'enfance. Cette association reste valable même plusieurs décennies plus tard (29,152). De la même façon, le stress durant le début de la vie va augmenter l'activité microgliale de base, favorisant cette vulnérabilité (153). Ceci offre une explication moléculaire au fait que les traumatismes survenant tôt dans la vie peuvent augmenter le risque de développer un trouble psychiatrique. Une étude a d'ailleurs démontré que des taux élevés d'IL-6 dans le sérum dans l'enfance sont associés à un risque plus élevé de dépression et d'épisodes psychotiques au début de l'âge adulte, avec un effet dose-dépendant (154).

Inflammation et stress :

Il est clairement démontré que le stress aigu (activé par des menaces physiques ou psychosociales) a un impact important sur la réponse inflammatoire. Par ailleurs, l'exposition répétée à un facteur de stress, à l'origine d'un stress chronique, est capable d'entretenir une inflammation de bas grade et ainsi de favoriser l'apparition de pathologies (dépression, maladies cardio-vasculaires...) (155). Pour exemple, il a été prouvé que les personnes s'occupant d'un parent malade avaient un taux de CRP plus élevé que les non aidants (156). De la même façon, l'épuisement professionnel en lien avec un stress au travail est associé à une activation inflammatoire, notamment une augmentation des polynucléaires neutrophiles (157).

E En résumé

Un bon équilibre de l'inflammation est nécessaire pour obtenir un fonctionnement optimal du SNC et maintenir un état d'homéostasie. Cependant, une réaction immunitaire écrasante entraîne une perte neuronale et une altération des fonctions cérébrales...

Une altération du système immunitaire a été observée dans de nombreuses **pathologies neurologiques**, comme la maladie épileptique. Par la suite, cette dysrégulation immunitaire a également été décrite dans plusieurs **pathologies psychiatriques**, notamment les troubles de l'humeur. La dépression est marquée par une activation des médiateurs inflammatoires au niveau périphérique et central, reflet d'une inflammation de bas grade chronique. Ces médiateurs vont ainsi moduler des effecteurs en aval (kynurénine, sérotonine, glutamate, cortisol...), à l'origine de l'apparition des symptômes.

Cependant, un nombre croissant de données suggère un lien direct entre inflammation et **conduites suicidaires**, et cela indépendamment des pathologies psychiatriques associées. En effet, il a été retrouvé une majoration de médiateurs pro-inflammatoires, positivement corrélée à l'intensité des idéations ou à la gravité du geste suicidaire.

Suite à ce constat, un questionnement reste inexploré : par quel moyen l'inflammation périphérique parvient-elle à communiquer avec l'inflammation centrale ? Ce mécanisme est-il impliqué dans la physiopathologies des affections neuro-psychiatriques ?

III Lien entre inflammation centrale et périphérique : rôle de la barrière hémato-encéphalique

A Définitions

A.1 Communication entre le cerveau et la périphérie

La communication immunitaire entre le cerveau et la périphérie est bidirectionnelle. Les voies afférentes sont connectées au cerveau par les cytokines, les fibres sensorielles et le nerf vague, tandis que les voies efférentes modulent les réponses immunitaires périphériques via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, et les systèmes sympathique et parasympathique (126).

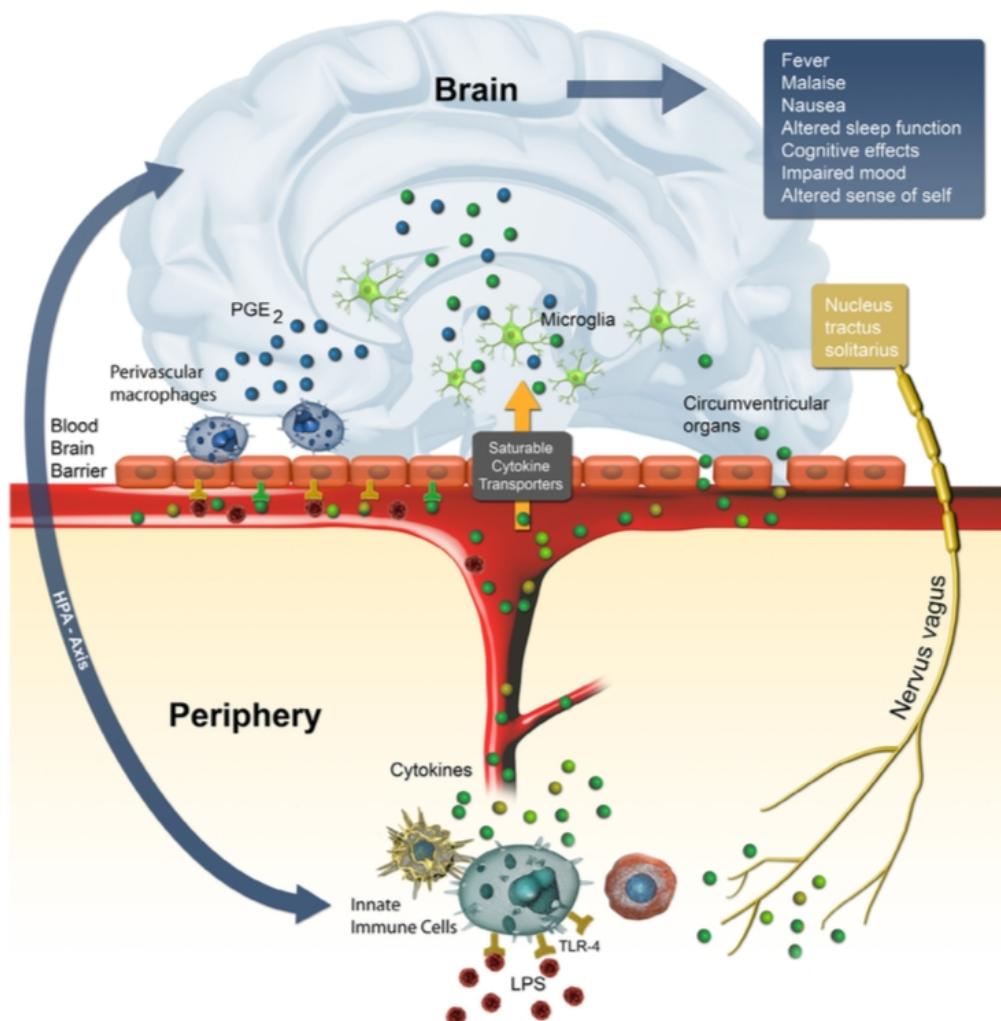


Figure III.1 : Les différentes voies de communication immunitaire entre le cerveau et la périphérie (M. schedlowski et al., 2014).

À ces voies de communication physiologiques s'ajoutent celles retrouvées en condition pathologique, avec en premier lieu **l'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE)**. En

effet, dans des conditions inflammatoires, la BHE peut perdre son intégrité structurelle et ainsi devenir perméable aux cytokines et aux cellules immunitaires périphériques. L'altération de la BHE, en condition pro-inflammatoire, est donc un moyen supplémentaire d'établir une communication entre le cerveau et la périphérie. Or, nous avons vu précédemment qu'une inflammation globale était présente dans de nombreuses pathologies neuro-psychiatriques, et notamment dans les CS. Ainsi, nous pouvons formuler l'hypothèse qu'une perméabilité de la BHE est retrouvée dans ces mêmes pathologies. Nous tenterons de le démontrer dans la suite de cette thèse.

A.2 La barrière hémato-encéphalique

La BHE est un organe multicellulaire constitué de cellules endothéliales, de péricytes et de pieds d'astrocytes fermement connectés, tous scellés par une lame basale. Cette structure barrière contrôle étroitement l'afflux et l'efflux d'ions et de biomolécules, y compris l'apport de nutriments essentiels et d'oxygène au cerveau et l'élimination des toxines, tout en l'isolant des dommages qui pourraient être présents en périphérie. De cette façon, un environnement très bien régulé est maintenu, permettant un fonctionnement neuronal optimal (158). Le terme d' « unité neuro-vasculaire », plus récent, met l'accent sur la diapason qu'il existe entre le SNC et la périphérie.

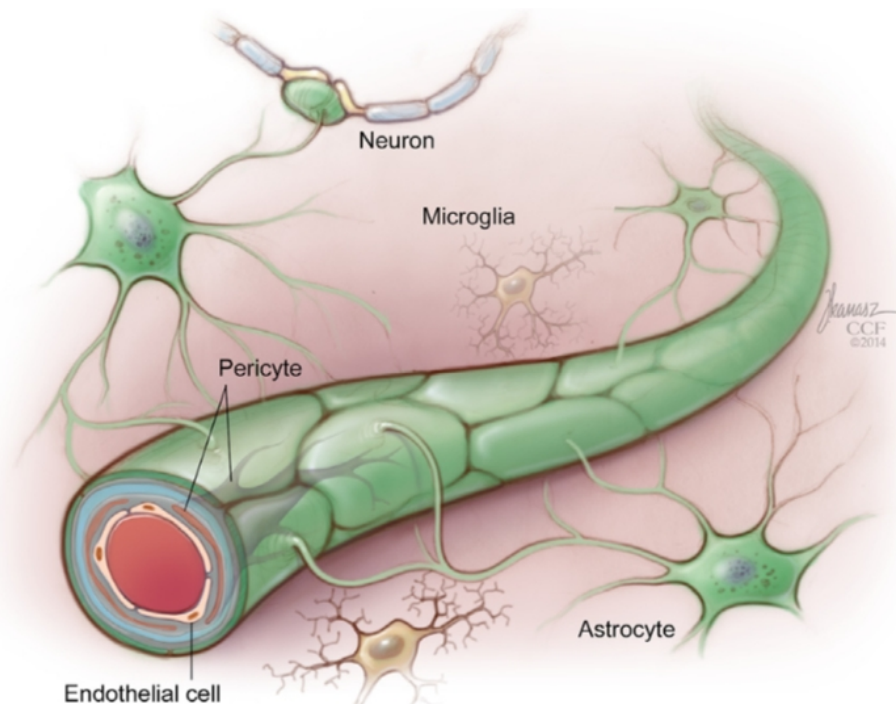


Figure III.2 : Structure cellulaire de l'unité neuro-vasculaire formant la barrière-hémato-encéphalique.

A.3 BHE et cerveau sain

En condition physiologique, les mécanismes par lesquels la BHE restreint le passage des médiateurs inflammatoires sont représentés dans la figure suivante (158) :

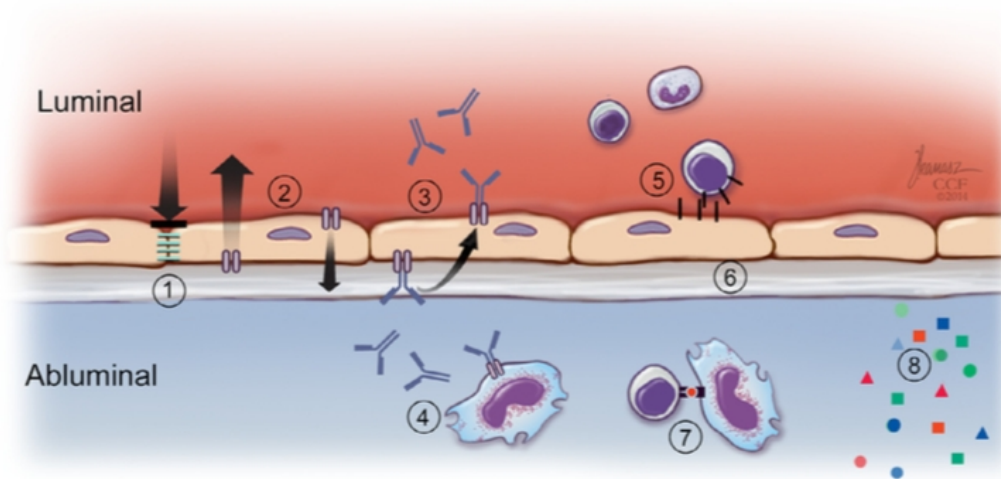


Figure III.3 : Fonctionnement barrière de la BHE dans le cerveau sain (Obermeier et al., 2016).

(1) Le flux paracellulaire est limité par les jonctions endothéliales.

(2) Le flux transcellulaire est étroitement réglementé par des systèmes de transport sélectifs.

(3) Les anticorps abluminaux sont retirés via un FcRn (récepteur Fc néonatal pour les immunoglobulines) et relâchés dans le sang.

(4) Les macrophages périvasculaires récupèrent les anticorps intrathécaux.

(5) Le trafic de leucocytes est bas en raison de la faible expression des molécules d'adhésion des leucocytes sur la paroi endothéliale.

(6) L'expression différentielle des laminines, protéines constitutives de la membrane basale, restreint la migration des leucocytes. La laminine $\alpha 4$ est permissive alors que la laminine $\alpha 5$ est restrictive.

(7) La réactivation des lymphocytes qui ont atteint l'espace périvasculaire est inefficace en raison du faible nombre de cellules présentant l'antigène, et de leur faible niveau d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II.

(8) Le tissu neural présente un milieu anti-inflammatoire qui ne soutient pas la survie des leucocytes.

A.4 BHE et inflammation

Le lipopolysaccharide (LPS), un composant immunogène des bactéries à Gram négatif, est largement utilisé pour modéliser l'inflammation systémique dans des études animales. Lorsqu'il est administré *in vivo*, il permet d'observer les effets de l'inflammation sur l'intégrité de la BHE (159). Ainsi, en condition pro-inflammatoire, un ensemble de modifications structurales et moléculaires de la BHE ont pu être observées :

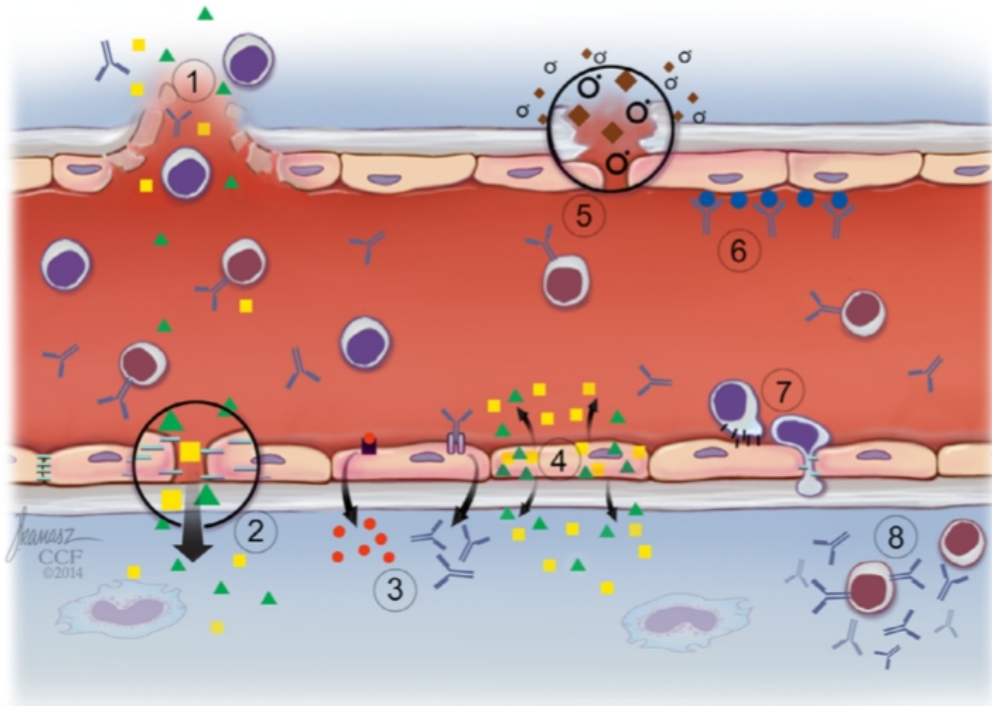


Figure III.4 : Impact de l'inflammation sur l'intégrité de la BHE (Obermeier et al., 2016).

(1) L'apoptose endothéliale (160), médiée par la voie des MAP kinases, entraîne une fuite de composants inflammatoires véhiculés par le sang.

(2) La modulation des jonctions inter-endothéliales (redistribution, régulation négative, perturbation) par les médiateurs inflammatoires entraîne une augmentation de la perméabilité para-cellulaire.

(3) L'activité des transporteurs élevée entraîne une perméabilité transcellulaire accrue.

(4) Les cellules endothéliales activées sécrètent des cytokines, des chimiokines et de la prostaglandine, qui amplifient le processus inflammatoire.

(5) La génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de monoxyde d'azote (NO) (161) et l'activation des métalloprotéinases matricielles (MMP) (162) par les cellules environnantes déclenchent la dégradation des membranes basales et des jonctions inter-endothéliales.

(6) Les anticorps circulants sur le côté luminal activent les cellules endothéliales.

(7) Une expression accrue des molécules d'adhésion des leucocytes (ICAM-1, VCAM-1) et l'accumulation luminale de chimiokines améliorent le trafic et l'extravasation des leucocytes.

(8) Le micro-environnement stimulant les cellules B du tissu neural enflammé crée une niche de survie pour les cellules de la lignée B et favorise la production intrathécalle d'autoanticorps.

B BHE et pathologies neurologiques

B.1 Généralités

L'accumulation de preuves plaide pour la présence d'anomalies neurovasculaires dans de nombreuses pathologies du SNC, impactant négativement la neurophysiologie. Comme vu précédemment, la réponse inflammatoire accompagnant les pathologies du SNC promeut un remodelage neuro-vasculaire aberrant (163). Pour preuve, des études in vivo ont montré des modifications et une réactivité des péricytes dans des pathologies du SNC associées à des changements inflammatoires, telles que l'AVC (164), les traumatismes crâniens (165), la maladie d'Alzheimer (166) ou l'épilepsie (167). Ainsi, il est généralement admis que l'altération de la BHE est une conséquence de pathologies neurologiques diverses.

Je détaillerai le modèle épileptique à titre d'exemple :

B.2 L'épilepsie

Une réponse de la BHE aux crises épileptiques a été proposée pour la première fois par Cornford en 1986 (168). Puis, des études ont directement démontré que l'altération de la BHE promeut les crises, contribue à l'épileptogénèse et favorise la récurrence des crises dans l'épilepsie (169). Il a notamment été observé une augmentation de la fréquence et de l'activité électro-encéphalographique dans les zones de rupture de la BHE suite à un traumatisme crânien (170). De plus, des études histologiques montrent une accumulation d'albumine dans le cerveau épileptique humain, confirmant l'hypothèse d'une altération de l'unité neuro-vasculaire (171).

Beaucoup de mécanismes ont été suggérés pour expliquer comment l'altération de la BHE facilite l'apparition de crises :

Tout d'abord, une conséquence de la rupture de la BHE est l'extravasation d'albumine et sa recapture par les astrocytes via un mécanisme TGF-béta dépendant (172). Cela conduit à la perte des canaux potassiques Kir 4.1 astrocytaires et augmente la concentration en potassium extra-cellulaire. L'augmentation de potassium extra-cellulaire entraîne une dépolarisation des neurones et une augmentation des décharges.

D'autre part, dans un modèle expérimental, il a été démontré une augmentation des molécules d'adhésion (P et E sélectines) sur la face luminale des cellules endothéliales en réponse à une activité électrique anormale, favorisant le passage des molécules inflammatoires (173). De la

même façon, les chémokines et leurs récepteurs sont augmentés au moment de la crise par les cellules endothéliales et gliales (174).

Il est généralement admis que l'altération de la BHE est une conséquence de la maladie épileptique. Cependant, des évidences suggèrent aussi qu'une rupture de la BHE est également un facteur étiologique contribuant au développement des crises. En effet, une rupture osmotique de la BHE réalisée chez l'homme par injection de Mannitol est à l'origine de crises motrices focales dans 25 % des cas (169). Une rupture aiguë de la BHE est donc suffisante pour causer une crise en l'absence de pathologie du SNC.

Par ailleurs, l'élévation du taux de la protéine S100B était un prédicteur des crises dans cette étude. En effet, S100B est une protéine astrocytaire qui est utilisée comme un marqueur périphérique de l'altération de la BHE (175).

C BHE et pathologies psychiatriques

C.1 Généralités

Au delà des affections neurologiques, l'accumulation de données suggère fortement l'existence d'une pathologie de la BHE dans un sous-ensemble de patients atteints de maladies psychiatriques majeures, y compris la dépression et la schizophrénie. L'évaluation clinique de la perméabilité de la BHE peut être réalisée grâce à la mesure de protéines sériques (telle que l'albumine) dans le LCR ou à l'analyse de constituants cérébraux (tel que la protéine S100B) dans le plasma (176). Une étude a notamment démontré une augmentation des taux d'albumine et d'immunoglobuline G dans le LCR de patients schizophrènes, positivement corrélé à l'intensité des symptômes négatifs (177). La S100B, protéine de liaison au calcium astrocytaire spécifique du cerveau, est quant à elle augmentée dans le sérum de patients souffrant de schizophrénie ou de dépression (178,179). Cependant, à ce jour, aucune de ces mesures n'est systématiquement évaluée chez les patients.

Ces études cliniques sont appuyées par des études morphologiques démontrant directement les anomalies des capillaires cérébraux.

Afin de démontrer l'existence d'une altération de la BHE dans certaines pathologies psychiatriques, je détaillerai l'exemple de la dépression.

C.2 L'épisode dépressif caractérisé

D'un point de vue clinique, l'épisode dépressif est souvent associé à des troubles caractérisés par un dysfonctionnement endothélial, comme les maladies cardiovasculaires ou le diabète (180). Ce sont ces premières constatations qui ont permis de s'intéresser au lien entre BHE et dépression.

Une étude évaluant l'activité pro-apoptotique endothéliale, définie comme le pourcentage de noyaux apoptotiques dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine, a trouvé un pourcentage significativement plus élevé de noyaux pro-apoptotiques chez les participants atteints de dépression par rapport aux témoins non déprimés (181). Ces résultats confirment l'implication d'une dysfonction vasculaire dans la physiopathologie du trouble dépressif.

Les preuves d'une hyper-perméabilité de la BHE proviennent également de l'étude du rapport de l'albumine dans le LCR versus dans le sang. Ce rapport est élevé chez les sujets déprimés, suggérant une perméabilité de la BHE et/ou de la barrière sang-LCR (182).

Au niveau moléculaire, une altération de l'expression endothéliale cérébrale de la glycoprotéine P (glycoprotéine agissant en tant que pompe ATPase) est documentée dans la dépression (183). Or, une expression ou une fonction réduite de la glycoprotéine P peut faciliter la perméabilité de la BHE aux substances neurotoxiques et induire l'apparition des symptômes. A l'inverse, l'administration d'un traitement antidépresseur renforce la fonction de la glycoprotéine P (184).

Une autre étude a retrouvé une augmentation significative de la molécule d'adhésion ICAM-1 sur la face luminale de l'endothélium cérébral au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral des sujets déprimés comparativement aux témoins (185). Cette augmentation est réversible après adjonction d'un traitement antidépresseur (186). Ceci rejoint ce qui a été décrit dans la partie « III.A.4 - BHE et inflammation » de cette thèse.

Une preuve supplémentaire de l'altération de la BHE dans la dépression est issue de la diminution d'une protéine constitutrice des jonctions serrées : la Claudin-5. En utilisant un modèle de dépression chez la souris (chronic social defeat stress), une étude récente a démontré la diminution de cette protéine Claudin-5 chez les souris sensibles au stress. De plus, une down-régulation de la claudin-5 est suffisante pour induire une infiltration d'IL-6 dans le parenchyme cérébral et l'apparition de comportements dépressifs (187).

Au niveau cellulaire, une perte de la couverture astrogliale a été constamment documentée dans des zones fonctionnellement pertinentes (cortex pré-frontal et cingulaire, amygdale, hippocampe) chez les personnes atteintes d'épisode dépressif (188). D'autres études ont démontré une diminution de l'expression du canal hydrique Aquaporine 4 (AQP4) au niveau des pieds astrocytaires du cortex orbito-frontal (189) ; alors qu'il est admis qu'une densité réduite de AQP4 est responsable d'une augmentation de la perméabilité de la BHE.

Ainsi, l'hyper-perméabilité de la BHE, induite en partie par l'inflammation environnante, peut à son tour augmenter la diapason entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, entraînant ainsi une nouvelle production de cytokines cérébrales dans une boucle de rétroaction positive.

D BHE et conduites suicidaires

Sur le plan des CS, de rares données évoquent l'hypothèse selon laquelle la perméabilité de la BHE pourrait jouer un rôle physiopathologique dans l'apparition de comportements suicidaires :

Tout d'abord, Bayard et al. ont rapporté qu'une perméabilité de la barrière sang-LCR a été observée chez 18% des 90 personnes ayant réalisé une TS, grâce à la mesure du ratio albumine sang-LCR et immunoglobuline G sang-LCR (190). Il s'agit de la première étude clinique évoquant un possible lien entre altération de la BHE et suicide.

Dans une étude plus récente, Falcone et al. ont démontré une augmentation du taux de S100B dans le sang d'adolescents ayant des idées suicidaires par rapport aux témoins sains (191). Ils concluent donc que la protéine S100B plasmatique, reflet d'une perméabilité de la BHE ou d'une grave lésion cérébrale, pourrait devenir un outil de stratification des risques important pour l'évaluation de la suicidalité chez les patients en pratique courante.

Ainsi, en plus de nombreux troubles neurologiques et psychiatriques, la suicidalité semble être la conséquence, au moins en partie, d'un dysfonctionnement cérébrovasculaire. Cependant, les données restent manquantes à ce jour, et d'autres études sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.

E En résumé

La communication immunitaire entre le cerveau et la périphérie est bidirectionnelle, et est capable de s'effectuer via différentes voies. **La BHE**, entité indispensable au maintien de l'homéostasie cérébrale, régule drastiquement ce dialogue cerveau-périphérie. Dès lors, lorsqu'une inflammation se produit, cette fonction barrière est altérée aussi bien morphologiquement que biologiquement, entraînant l'entretien et la fuite de marqueurs inflammatoires.

D'un point de vue physiopathologique, l'accumulation de preuves plaide pour la présence d'anomalies neurovasculaires dans de nombreuses **pathologies du SNC**. En effet, la réponse inflammatoire accompagnant les pathologies du SNC promeut un remodelage neurovasculaire aberrant. Ainsi, on retrouve une altération de la BHE dans une majorité de pathologies neurologiques avec une composante inflammatoire, telles que l'AVC, les traumatismes crâniens, la maladie d'Alzheimer ou encore l'épilepsie.

Au delà des affections neurologiques, les données récentes rapportent la présence d'une altération de la BHE également dans certaines **pathologies psychiatriques**, comme la dépression ou la schizophrénie. Ainsi, l'hyper-perméabilité de la BHE, induite en partie par l'inflammation environnante, peut à son tour augmenter la diapason entre la périphérie et le SNC et participer à l'apparition des symptômes.

Sur le plan des **conduites suicidaires**, de rares études évoquent l'hypothèse selon laquelle la perméabilité de la BHE pourrait jouer un rôle physiopathologique propre. Cependant, les données restent manquantes à ce jour, et d'autres études sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse. Ceci fera l'objet de ce projet de thèse.

PARTIE 2 : Etude IBIS « Exploration de la relation entre inflammation et intégrité de la BHE dans les conduites suicidaires »

I Hypothèse

L'implication de l'inflammation, centrale et périphérique, dans le processus suicidaire est à présent admise par la communauté scientifique. Il semble donc exister une communication directe entre le compartiment périphérique et le système nerveux central. Par ailleurs, nous savons que la barrière hémato-encéphalique, véritable garde-fou assurant l'homéostasie cérébrale, est altérée dans certaines pathologies psychiatriques comme le trouble dépressif ou la schizophrénie. Cependant, ce phénomène n'a encore jamais été démontré dans la neurobiologie propre aux CS.

Face à ce constat, nous formulons donc l'hypothèse suivante : **La perméabilité de la BHE, dans un contexte pro-inflammatoire, est impliquée dans la physiopathologie des conduites suicidaires.**

II Importance et originalité

La compréhension de la physiopathologie du suicide est de mieux en mieux appréhendée actuellement, grâce à un intérêt croissant et aux nombreuses recherches effectuées à ce sujet. Cependant, beaucoup de voies restent inexplorées. Cette étude, en se centrant spécifiquement sur l'unité neuro-vasculaire, ouvre une nouvelle voie de compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans les CS. En effet, jusqu'à présent, aucune étude ne s'est penchée sur le lien entre inflammation et barrière hémato-encéphalique suite à un geste suicidaire. Il s'agit donc d'une **étude pilote** qui ouvre un nouveau champ de recherche.

Le suicide est un grave problème de santé publique ; or il peut être évité moyennant des interventions menées en temps opportun. En effet, le suicide endeuille plusieurs millions de

personnes chaque année et peut être évité. Sa prévention reste une priorité. Cependant, le risque suicidaire est actuellement évalué uniquement grâce aux données de l'interrogatoire, qui sont soumises à un biais déclaratif. Ceci explique pourquoi une part importante des patients suicidants ne sont pas dépistés à temps. Un **marqueur biologique** permettrait, en parallèle de l'interrogatoire clinique, de fournir un outil objectif dans le dépistage des sujets à risque suicidaire. Seulement, à l'heure actuelle, aucun biomarqueur n'est utilisable en pratique courante.

Dans l'idéal, un marqueur biologique doit être simple à réaliser. Ici, l'utilisation d'une prise de sang pour doser des marqueurs de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est facile d'accès, peu coûteux, accepté par les patients, et donc compatible avec la pratique.

Au delà de l'aide diagnostique, un biomarqueur pourrait devenir une éventuelle cible thérapeutique spécifique ou bien un moyen de suivre l'efficacité d'une prise en charge.

L'heure est aujourd'hui à une **médecine personnalisée**, plaçant le patient au centre du système de soins. Une évaluation la plus complète possible d'un patient à risque suicidaire est la clé pour lui proposer une prise en charge la plus adaptée possible.

III Méthodologie

A Type d'étude

Il s'agit d'une recherche biomédicale interventionnelle monocentrique de catégorie 2 (ne comprend que des risques ou contraintes minimales).

B Objectifs

B.1 Objectif principal

L'objectif principal de ce projet est d'identifier l'existence d'une **atteinte de la perméabilité de la BHE** chez des patients déprimés primo-suicidants en comparaison de patients déprimés (témoins affectifs) et de patients sans antécédents de pathologie psychiatrique (témoins sains).

B.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires seront les suivants :

- i. Mise en évidence d'un **profil inflammatoire périphérique** (Leucocytes, CRP, interleukines) spécifique des patients déprimés primo-suicidants en comparaison de patients déprimés et témoins sains.
- ii. Déterminer le **phénotypage lymphocytaire** spécifique des patients déprimés primo-suicidants en comparaison de patients déprimés et témoins sains.
- iii. **Analyse *in vitro*** des modifications structurales et des marqueurs d'apoptose des cellules endothéliales cérébrales mises au contact de cellules leucocytaires de patients.

C Population

Trois groupes de sujets ont été recrutés :

- **Groupe « primo-suicidants »** : Sujets présentant un épisode dépressif caractérisé **avec** réalisation d'une TS récente.
- **Groupe « témoins affectifs »** : Sujets présentant un épisode dépressif caractérisé **sans** antécédent de TS.
- **Groupe « témoins sains »** : Sujets sans histoire personnelle actuelle ou passée de trouble psychiatrique de l'axe 1.

Après avis favorable du Comité de Protection des Personnes, le recrutement a été effectué à partir des urgences, de l'unité d'hospitalisation complète, de l'Hôpital de jour, ainsi qu'à partir des consultations du département d'Urgences et Post-Urgences Psychiatriques, Hôpital Lapeyronie, service du Pr Courtet.

Les témoins sains sont recrutés par voie d'annonce de presse et par affichage sur les espaces publics.

C.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion communs sont :

- être âgé de 18 ans à 55 ans,
- être affilié à un régime de sécurité sociale,
- être capable de comprendre la nature, le but et la méthodologie de l'étude,
- avoir signé le consentement éclairé.

Les critères d'inclusion spécifiques au groupe « primo-suicidants » sont :

- un diagnostic d'épisode dépressif caractérisé actuel selon les critères DSM-5,
- l'existence d'une 1^{ère} tentative de suicide avérée dans les 8 jours précédant l'inclusion.

Les critères d'inclusion spécifiques au groupe « témoins affectifs » sont :

- un diagnostic d'épisode dépressif majeur actuel selon les critères DSM-5,
- l'absence d'antécédent de TS au cours de la vie.

Les critères d'inclusion spécifiques au groupe « témoins sains » sont :

- L'absence d'histoire personnelle actuelle ou passée de troubles psychiatriques selon les critères DSM-5.

groupe primo-suicidant

- 1^{ère} tentative de suicide dans les 8 jours précédant l'inclusion
- diagnostic d'épisode dépressif caractérisé selon le DSM 5

groupe témoin affectif

- Aucun antécédent de tentative de suicide
- diagnostic d'épisode dépressif caractérisé selon le DSM 5

groupe témoin sain

- Aucune histoire personnelle actuelle ou passée de trouble psychiatrique

C.2 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion communs sont :

- souffrir de pathologies inflammatoires, d'une infection intercurrente, ou d'une maladie chronique (telles que l'hépatite C ou B, le VIH, Alzheimer, un cancer ou une maladie auto-immune),
- être sous traitements antibiotiques ou anti-inflammatoires,
- refuser de participer,
- avoir un diagnostic de trouble schizo-affectif ou de schizophrénie sur la vie entière,
- être protégé par la loi (tutelle ou curatelle),
- être privé de liberté par décision administrative,
- être en période d'exclusion par rapport à un autre protocole,
- avoir atteint le montant annuel maximum des indemnités de 4 500€,
- être une femme enceinte ou allaitante.

D Critères de jugement

D.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est le **taux de S100B sanguin** dosé dans les 3 groupes, marqueur d'une altération de la barrière hémato-encéphalique.

D.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugements secondaires sont :

- Le dosage sanguin des autres protéines de lésions neuro-vasculaires et neurales : GFAP, NSE, MBP et UCH-L1.
- Le dosage sanguin des marqueurs d'inflammation périphérique :
 - C-réactive protéine (CRP),
 - leucocytes totaux, lymphocytes, monocytes et polynucléaires grâce à une numération formule sanguine,

- interleukines pro-inflammatoires sériques (IL-1b, IL2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL- 7, IL-9, IL-10, IL-12, IL -13, TGF- β),
- interférons (IFN),
- facteur d'induction d'IFN- γ (IGIF),
- TNF- α et - β .

- Le phénotypage lymphocytaire grâce à un tri cellulaire par cytométrie en flux (lymphocytes T, lymphocytes T4, lymphocytes T8, lymphocytes B, cellules NK).

- *In vitro*, l'analyse des modifications structurales et des marqueurs d'apoptose dans une culture de cellules endothéliales humaines en présence de cellules mononucléées des sujets.

E Déroulement de l'étude

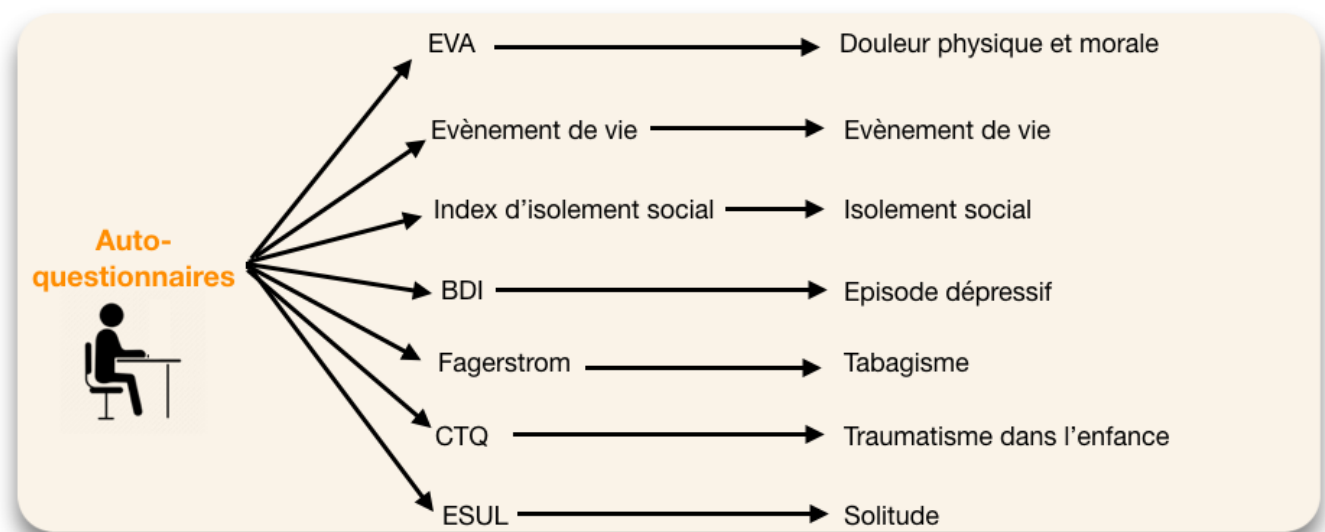
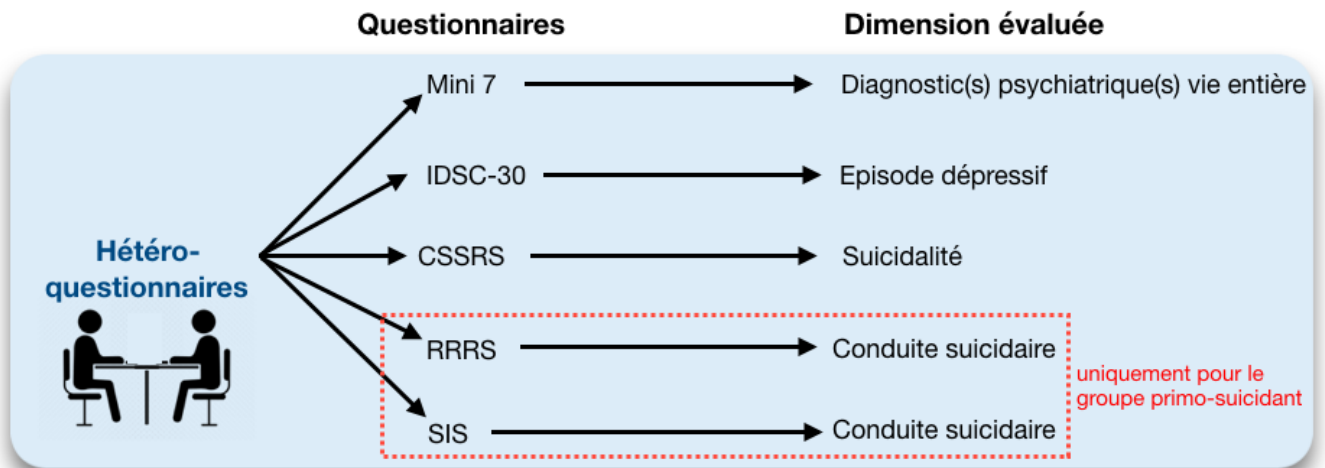
Le protocole comprend une visite unique d'une durée de 2h. Celle-ci se décompose en deux temps : une évaluation clinique et un prélèvement biologique.

E.1 Evaluation clinique

L'évaluation clinique est réalisée par un neuro-psychologue ou un interne de psychiatrie du Département d'Urgences et Post-Urgences Psychiatriques du CHU Lapeyronie à Montpellier.

Sont recueillis :

- les caractéristiques socio-démographiques : date de naissance, lieu de naissance, situation familiale, nombre d'années d'études, niveau socio-économique (catégorie socioprofessionnelle, activité en cours).
- l'indice de masse corporelle.
- les antécédents d'hospitalisations en milieu psychiatrique (nombre, date, durée).
- les traitements médicamenteux en cours (nom, dose).
- et la passation des auto et hétéro-questionnaires suivants :



Mini 7 : Mini International Neuropsychiatric Interview
 IDSC-30 : Inventory of Depressive Symptomatology
 CSSRS : Columbia–Suicide Severity Rating Scale
 RRRS : Risk-Rescue Rating Scale
 SIS : Suicide Intent Scale
 EVA : Echelle Visuelle Analogique
 BDI : Beck Depression Inventory
 CQT : Childhood Trauma Questionnaire
 ESUL : Echelle de Solitude de l'Université de Laval

Ces questionnaires nous permettront de quantifier la sévérité de l'épisode dépressif, ainsi que la gravité du geste suicidaire pour le groupe des primo-suicidants. Les mesures de la douleur, de l'isolement social, du tabagisme et des traumatismes dans l'enfance sont également à prendre en compte car il est admis que ces facteurs sont pourvoyeurs d'inflammation, et sont donc de potentiels facteurs de confusion à ne pas négliger lors des résultats finaux.

E.2 Prélèvement biologique

Dans les suites de l'évaluation clinique, une prise de sang d'un volume total de 43,4 ml sera réalisée pour chaque sujet. Cet échantillon sanguin servira aux analyses effectuées dans les différents laboratoires.

Voici le détail du prélèvement sanguin et des analyses effectuées :

- **2 tubes secs** de 5 ml : Les biomarqueurs sanguins de lésion neuro-vasculaire (S100B et GFAP) et neurale (MBP, NSE et UHC-L1) sont mesurés sur le sérum des participants grâce à une méthode ELISA automatisée. L'analyse est effectuée au laboratoire du CHU de Montpellier.
- **2 tubes citratés** de 2,7 ml : Dosage des protéines IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-13, TGF- β , IL-1, IL-12, IFNs, IGIF, TNF- α et - β et marqueurs plaquettaires d'inflammation sCD40L, d'Ox40L et d'ADN mitochondrial d'origine plaquettaire. L'analyse sera effectuée à l'EFS Rhône-Alpes- Auvergne par l'équipe du Dr Cognasse.
- **1 tube hépariné** de 4 ml : Dosage de la C-réactive protéine (CRP) au laboratoire de biochimie-hormonologie du CHU de Montpellier.
- **1 tube EDTA** de 4 ml : Dosage de la numération formule sanguine (lymphocytes, monocytes et polynucléaires) au laboratoire d'hématologie du CHU de Montpellier.
- **1 tube EDTA** de 4 ml : Phénotypage lymphocytaire effectué par Marine Blaquière (technicienne) ou moi-même, à l'Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF) de Montpellier, dans l'unité du Dr Nicola Marchi. Le tri des lymphocytes sera effectué par Fluorescence Activated Cell Sorting (FACS) dans les 3 heures suivant le prélèvement sanguin, grâce au cytomètre en flux Miltenyi Biotec MACSQuant de la plateforme Montpellier Ressources Imagerie. Des anticorps (AC) dirigés contre les glycoprotéines membranaires CD spécifiques des cellules du système immunitaire seront utilisés : AC anti-CD45 (leucocytes), AC anti-CD3 (lymphocytes T), AC anti-CD4 et CD8 (lymphocytes T helper et killer), AC anti-CD56 (cellules NK), AC anti-CD19 (lymphocytes B) et AC anti-CD14 (monocytes). *Détail en annexe 1 et 2.*
- **2 tubes CPT** de 8 ml : Les cellules mononucléées sont extraites du prélèvement par centrifugation puis congelées dans de l'azote liquide (*détail en annexe 3*). Dans un deuxième temps, ces cellules nous serviront à étudier les modifications de la structure de la barrière hémato-encéphalique, dans un modèle in vitro (*détail en annexe 4*).

F Analyses statistiques

F.1 Nombre de sujets nécessaires (NSN)

En l'absence d'études réalisées avec une méthodologie comparable, nous nous sommes basés sur la distribution estimée du taux sanguin de S100B d'un groupe de témoins sains (âge moyen 48.8 ans (SD=16.9)) avec une moyenne de 18 ng/l et un écart-type de 24 (179). Dans l'hypothèse d'un taux moyen de S100B de 38 chez les témoins affectifs et de 58 chez les suicidants, un écart type (SD) commun de 18, et en prenant un risque global de première espèce de 5% et une puissance de 80% sous l'hypothèse alternative bilatérale, on retient un nombre de sujets par groupe de 32 pour effectuer la comparaison entre les témoins affectifs versus les témoins sains, de 9 pour la comparaison entre les suicidants versus les témoins sains et de 32 entre les suicidants versus les témoins affectifs avec un risque α de 0.016 pour chaque comparaison.

En pratique, nous inclurons 105 sujets, 35 patients par groupe (35 témoins sains, 35 témoins affectifs et 35 primo-suicidants) afin de pouvoir pallier d'éventuels problèmes techniques. Pour éviter des ajustements sur âge et sexe, une attention particulière sera faite au niveau du recrutement des sujets afin que les 3 groupes soient comparables sur ces deux variables.

Suite aux évènements sanitaires liés à la pandémie de coronavirus Covid-19, seuls **9 sujets ont pu être inclus dans le groupe témoins sains, 19 dans le groupe témoins affectifs et 10 dans le groupe primo-suicidants**. Pour les mêmes raisons, le dosage du critère de jugement principal (la protéine S100B) n'a pu être réalisé. Ainsi, les analyses présentées lors de ce travail représentent des résultats préliminaires centrés sur le lien entre inflammation, dépression et suicide. Celles-ci devront être poursuivies.

F.2 Méthode d'analyse des variables

La plupart des variables ont été analysées de manière continue (ou quantitative). Pour certaines, nous avons dû créer des variables catégorielles (ou qualitatives), dont voici le détail :

- l'item suicide de l'IDSC-30 (cut-off ≥ 1)
- l'EVA morale actuelle (cut-off >5)
- l'EVA morale depuis 15 jours (cut-off > 15)

F.3 Analyses

La population étudiée est décrite avec les moyennes et écart-types pour les variables quantitatives et les pourcentages pour les variables qualitatives. Pour les comparaisons des variables socio-démographiques et cliniques entre les différents groupes (ex : Primo-suicidants vs témoins affectifs) des tests de Student ont été réalisés pour les variables quantitatives et des tests du χ^2 pour les variables qualitatives. Pour l'étude des corrélations entre les échelles de dépression et de solitude avec les différentes variables biologiques, des tests de Spearman ont été appliqués. Les témoins sains ont été retirés des analyses lors des tests de corrélation.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique SPSS (version 26 ; IBM SPSS Statistics pour Windows. Armonk, NY: IBM Corp).

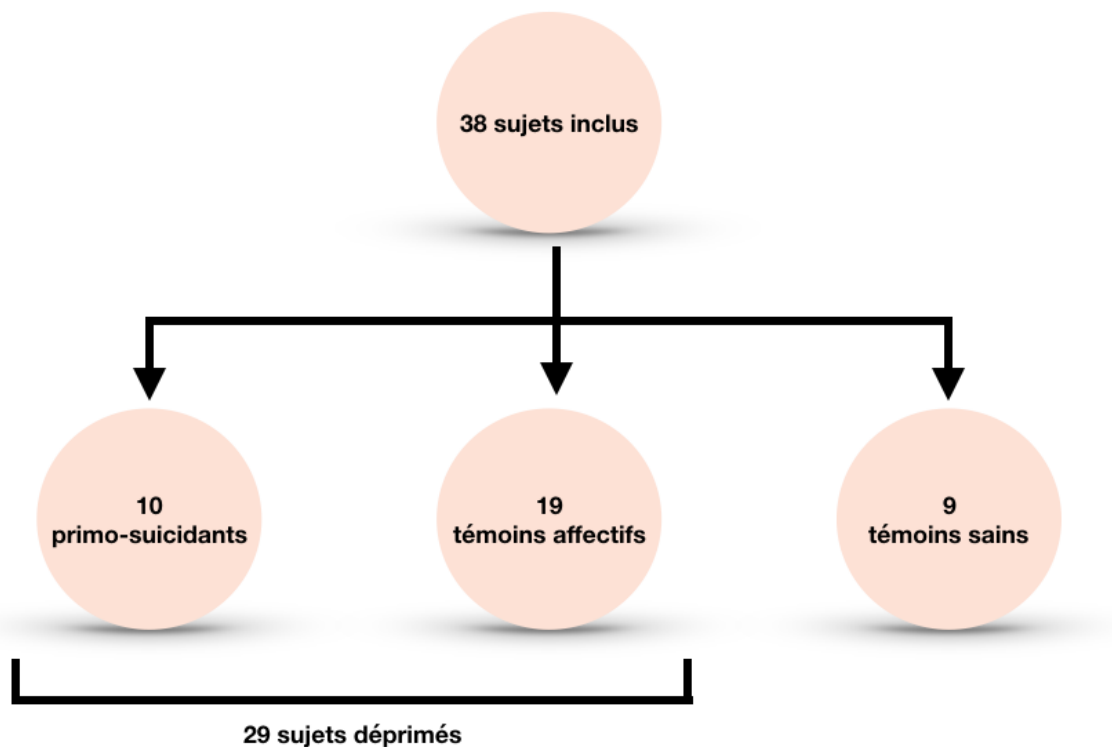
F.4 Niveau de significativité

Un test est considéré comme significatif lorsque son degré de signification p est inférieur au seuil de significativité de 5 %. Des tendances statistiques peuvent être déterminées lorsque le degré de signification p est compris entre 5% et 10%.

PARTIE 3 : Résultats

I Description de la population

38 sujets ont été inclus entre Novembre 2019 et Août 2020. On compte 10 sujets dans le groupe primo-suicidants, 19 dans le groupe témoins affectifs et 9 dans le groupe témoins sains. L'étude ne nécessitant qu'une seule évaluation, nous n'avons observé aucun perdu de vue. Par ailleurs, aucun évènement indésirable n'a été signalé.



Afin d'obtenir un effectif plus important, et de pouvoir réaliser des analyses de corrélations pertinentes (*détaillées dans le III de ce chapitre*), nous avons regroupé le groupe primo-suicidants et témoins affectifs. Nous obtenons ainsi un groupe de 29 sujets de patients présentant tous une dépression selon le DSM-5.

Ces 29 sujets déprimés ont en moyenne 35,5 ans. Les scores de dépression sont de 35,5 pour l'IDSC-30 et 17,3 pour la BDI.

La douleur morale actuelle mesurée par l'EVA est de 4,5, et le sentiment de solitude mesuré par l'ESUL est de 46,4.

L'ensemble descriptif des variables cliniques et biologiques mesurées chez les 29 sujets déprimés est détaillé dans le tableau 1 (*Annexe 5*).

Les analyses sont exploratoires et les résultats préliminaires.

II Comparaison des marqueurs inflammatoires entre les 3 groupes

A Primo-suicidants vs témoins sains

En comparaison avec des sujets sains, les patients ayant réalisé une TS récente avec un diagnostic de dépression présentaient un niveau de marqueurs inflammatoires cellulaires plus élevé. Il existe une augmentation des **leucocytes totaux** ($8,11 \times 10^9$ (1,91) chez les primo-suicidants vs $6,17 \times 10^9$ (1,74) chez les témoins sains ; $p=0,03$), et plus précisément des **polynucléaires neutrophiles (PNN)** ($5,15 \times 10^9$ (1,78) vs $3,4 \times 10^9$ (0,97) ; $p=0,02$). Une tendance significative est retrouvée pour les **polynucléaires basophiles (PNB)** ($p=0,06$). Fait intéressant, le rapport **PNN/lymphocytes**, biomarqueur d'intérêt récent dans les CS, est également majoré dans le groupe primo-suicidants ($p=0,05$).

A l'inverse, la quantité relative de **lymphocytes T (CD3+)** mesurée grâce à la cytométrie en flux est plus faible chez les primo-suicidants (17,24 % (4,73) vs 25,14 % (5,73) ; $p=0,004$).

Enfin, il n'existe pas de différence du niveau de CRP entre les deux groupes.

Aux vues des faibles effectifs, ces résultats restent préliminaires et doivent être confirmés.

(cf *Tableau 2*)

Tableau 2: comparaison des marqueurs inflammatoires entre le groupe primo-suicidants et témoins sains

<i>Variables</i>	Groupes patients		<i>P-value</i>
	<i>Primosuicidants</i>	<i>Témoins sains</i>	
	<i>N= 10</i>	<i>N= 9</i>	
CRP (mg/l)	1,36 (1,10)	1.95 (2,40)	0.50
<i>Numération formule sanguine</i>			
Plaquettes (10 ⁹ /l)	262,1 (56,96)	263 (49,1)	0,97
Leucocytes (10 ⁹ /l)	8,11 (1,91)	6,17 (1,74)	0,03
PNN (10 ⁹ /l)	5,15 (1,78)	3,40 (0,97)	0,02
PNE (10 ⁹ /l)	0,17 (0,16)	0,20 (0,16)	0,61
PNB (10 ⁹ /l)	0,06 (0,02)	0,04 (0,02)	0,06
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	2,22 (0,60)	2,08 (0,64)	0,64
Monocytes (10 ⁹ /l)	0,53 (0,13)	0,45 (0,15)	0,23
PNN/lymphocytes	2,44 (1,01)	1,68 (0,39)	0,05
Monocytes/lymphocytes	0,25 (0,09)	0,22 (0,07)	0,48
Plaquettes/lymphocytes	121,8 (27,2)	134,7 (39,7)	0,42
<i>Phénotypage lymphocytaire</i>			
Lymphocytes T (CD3+) (%)	17,24 (4,73)	25,14 (5,73)	0,004
Monocytes (CD14+) (%)	5,56 (2,18)	6,14 (1,93)	0,57
Lymphocytes T helper (CD4+) (%)	60,59 (12,56)	56,94 (8,37)	0,47
Lymphocytes T killer (CD8+) (%)	30,05 (7,31)	33,35 (7,01)	0,35
Lymphocytes CD4+CD8+ (%)	0,27 (0,16)	0,44 (0,64)	0,43
Rapport CD4+/CD8+	2.18 (0,80)	1,82 (0,63)	0,31

B Témoins affectifs vs témoins sains

Concernant les sujets uniquement déprimés (sans antécédents de TS), nous retrouvons également une augmentation significative du taux de **PNN** (p=0,03), de **PNB** (p=0,04) et du rapport **PNN/lymphocytes** (p=0,004) comparativement aux témoins sains.

D'après le phénotypage lymphocytaire, il existe de nouveau une augmentation des **lymphocytes T** dans le groupe sain. En revanche, fait nouveau, la quantité relative de **lymphocytes T helper** (CD4+) a tendance à être plus élevée dans le groupe de patients déprimés, mais n'atteint pas le seuil de significativité (p=0,07).

D'autre part, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes concernant les niveaux de CRP ou de leucocytes. (*cf tableau 3*)

Tableau 3: comparaison des marqueurs inflammatoires entre le groupe témoins affectifs et témoins sains

<i>Variables</i>	Groupes patients		<i>P-value</i>
	<i>Témoins affectifs</i>	<i>Témoins sains</i>	
	<i>N= 19</i>	<i>N= 9</i>	
CRP (mg/l)	1,13 (1,37)	1,95 (2,40)	0,27
<i>Numération formule sanguine</i>			
Plaquettes (10 ⁹ /l)	251,2 (59,2)	263 (49,1)	0,61
Leucocytes (10 ⁹ /l)	7,39 (2,07)	6,17 (1,74)	0,14
PNN (10 ⁹ /l)	4,83 (1,73)	3,40 (0,97)	0,03
PNE (10 ⁹ /l)	0,15 (0,08)	0,20 (0,16)	0,22
PNB (10 ⁹ /l)	0,06 (0,02)	0,04 (0,02)	0,04
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	1,87 (0,50)	2,08 (0,64)	0,35
Monocytes (10 ⁹ /l)	0,49 (0,13)	0,45 (0,15)	0,41
PNN/lymphocytes	2,66 (0,89)	1,68 (0,39)	0,004
Monocytes/lymphocytes	0,27 (0,07)	0,22 (0,07)	0,10
Plaquettes/lymphocytes	143,6 (42,9)	134,7 (39,7)	0,61
<i>Phénotypage lymphocytaire</i>			
Lymphocytes T (CD3+) (%)	17,68 (6,05)	25,14 (5,73)	0,005
Monocytes (CD14+) (%)	5,43 (1,69)	6,14 (1,93)	0,37
Lymphocytes T helper (CD4+) (%)	63,45 (8,48)	56,94 (8,37)	0,07
Lymphocytes T killer (CD8+) (%)	28,24 (8,32)	33,35 (7,01)	0,14
Lymphocytes CD4+CD8+ (%)	0,47 (0,68)	0,44 (0,64)	0,90
Rapport CD4+/CD8+	2.64 (1.60)	1.82 (0.63)	0,18

C Primo-suicidants vs témoins affectifs

En comparant les groupes primo-suicidants et témoins affectifs, afin d'observer spécifiquement l'impact des CS sur les marqueurs inflammatoires, nous ne retrouvons aucune différence significative, y compris sur les niveaux de CRP. Cependant, le nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteint, les effectifs restants très faibles.

(cf tableau 4, en annexe 6)

III Corrélations entre inflammation, dépression et suicidalité chez les 29 sujets déprimés

A Inflammation et scores de dépression

Des analyses de corrélations entre les marqueurs inflammatoires et les scores de dépression (via l'auto-questionnaire BDI et l'hétéro-questionnaire IDSC30) ont été réalisées dans notre groupe de 29 sujets déprimés (primo-suicidants + témoins affectifs).

En premier lieu, nous retrouvons une corrélation positive entre le niveau de dépression évalué par les deux scores et le taux relatif de **lymphocytes T CD4+CD8+** sanguin ($r=0,43$ pour la BDI ($p=0,02$) ; $r=0,39$ pour l'IDSC30 ($p=0,04$)).

Par ailleurs, il est surprenant de noter l'existence d'une corrélation positive entre l'IDSC30 et le taux de **plaquettes** ($r=0,36$, $p=0,05$), qui n'est pas retrouvée avec les scores de BDI.

D'autres tendances significatives se dessinent, avec notamment une corrélation négative entre la BDI et le rapport **PNN/lymphocytes** ou le rapport **lymphocytes helper/lymphocytes killer**, sans atteindre le seuil de significativité. (cf tableau 5)

Tableau 5: Corrélations entre les scores de dépression (IDSC-30 et BDI) et les marqueurs inflammatoires chez les 29 sujets déprimés

Variables	BDI totale	IDSC30 totale
CRP	NS	NS
<i>Numération formule sanguine</i>		
Plaquettes	NS	$r=0,36$ ($p=0,05$)
Leucocytes	NS	NS
PNN	NS	NS
PNE	NS	NS
PNB	NS	NS
Lymphocytes	NS	NS
Monocytes	NS	NS
PNN/lymphocytes	$r= -0,34$ ($p=0,08$)	NS
Monocytes/lymphocytes	NS	NS
Plaquettes/lymphocytes	NS	NS
<i>Phénotypage lymphocytaire</i>		
Lymphocytes T (CD3+)	NS	NS
Monocytes (CD14+)	NS	NS
Lymphocytes T helper (CD4+)	NS	NS
Lymphocytes T killer (CD8+)	NS	NS
Lymphocytes T CD4+CD8+	$r=0,43$ ($p=0,02$)	$r=0,39$ ($p=0,04$)
Rapport CD4+/CD8+	$r= -0,34$ ($p=0,08$)	NS

NS : non significatif

B Inflammation et scores de suicidalité

Afin de démontrer un lien potentiel entre inflammation et suicidalité, nous avons comparé les sujets sans idées suicidaires (item 18 de l'IDSC30=0) aux sujets avec idées suicidaires (item 18 de l'IDSC30≥1), parmi le groupe de 29 patients ayant un diagnostic de dépression.

Seul le taux de **plaquettes** est majoré dans le groupe présentant des idées de suicide (p=0,04). On ne retrouve pas d'association significative avec le niveau de CRP ou avec le rapport PNN/lymphocytes. (cf tableau 6)

*Tableau 6: Comparaison des marqueurs inflammatoires entre les sujets **avec** ou **sans** idées de suicide, parmi les 29 sujets déprimés*

Variables	Idées suicidaires (selon l'item IS de l'IDSC30)		P-value
	Non (IDSC30-IS =0)	Oui (IDSC30-IS ≥1)	
	N= 8 Moyenne (sd)	N= 21 Moyenne (sd)	
CRP (mg/l)	1,66 (1,73)	1,04 (1,04)	0,24
Numération formule sanguine			
Plaquettes (10 ⁹ /l)	219,6 (16,1)	268,5 (62,1)	0,04
Leucocytes (10 ⁹ /l)	8,12 (2,35)	7,49 (1,92)	0,48
PNN (10 ⁹ /l)	5,53 (2,01)	4,74 (1,62)	0,30
PNE (10 ⁹ /l)	0,12 (0,04)	0,17 (0,13)	0,31
PNB (10 ⁹ /l)	0,05 (0,01)	0,06 (0,02)	0,21
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	1,90 (0,52)	2,03 (0,57)	0,60
Monocytes (10 ⁹ /l)	0,54 (0,15)	0,50 (0,13)	0,48
PNN/lymphocytes	2,98 (0,91)	2,45 (0,90)	0,21
Monocytes/lymphocytes	0,29 (0,07)	0,26 (0,08)	0,30
Plaquettes/lymphocytes	126,6 (40,3)	138,9 (39,1)	0,48
Phénotypage lymphocytaire			
Lymphocytes T (CD3+) (%)	14,91 (6,25)	18,53 (5,06)	0,12
Monocytes (CD14+) (%)	4,86 (1,80)	5,76 (1,86)	0,26
Lymphocytes T helper (CD4+) (%)	61,85 (6,84)	62,69 (11,03)	0,84
Lymphocytes T killer (CD8+) (%)	29,65 (8,31)	28,57 (7,93)	0,75
Lymphocytes T CD4+CD8+ (%)	0,61 (0,99)	0,32 (0,26)	0,21
Rapport CD4+/CD8+	2,33 (1,01)	2,54 (1,51)	0,73

C Inflammation et facteurs de vulnérabilité suicidaire

Douleur psychologique :

En comparant les marqueurs inflammatoires des sujets qui présentaient une douleur psychologique intense au moment de l'évaluation (EVA morale > 5) à ceux qui en avaient moins (EVA morale ≤ 5), nous n'avons pas retrouvé de différence significative (cf *tableau 7, annexe 7*). Pour rappel, la douleur morale fait partie des facteurs de vulnérabilité suicidaire.

Par ailleurs, lorsque nous prenons en compte l'auto-évaluation de la douleur psychologique présente durant les 15 jours précédents l'évaluation, nous retrouvons davantage de **plaquettes** chez les sujets présentant une douleur psychologique élevée (p=0,01). A l'inverse, le rapport **PNN/lymphocytes** est significativement majoré chez les sujets ayant une douleur psychologique plus faible (p=0,02). (cf *tableau 8*)

*Tableau 8: Comparaison des marqueurs inflammatoires entre les sujets **avec** ou **sans** douleur morale depuis 15 jours, parmi les 29 sujets déprimés*

	EVA morale depuis 15 jours		P-value
	<i>Non</i>	<i>Oui</i>	
	(EVA ≤ 15)	(EVA > 15)	
	N= 13	N= 16	
Variables	<i>Moyenne (sd)</i>	<i>Moyenne (sd)</i>	
CRP (mg/l)	1,08 (1,15)	1,31 (1,38)	0,64
Numération formule sanguine			
Plaquettes (10 ⁹ /l)	226,7 (26,9)	277,9 (66,1)	0,01
Leucocytes (10 ⁹ /l)	7,99 (2,19)	7,39 (1,89)	0,44
PNN (10 ⁹ /l)	5,48 (1,81)	4,53 (1,59)	0,15
PNE (10 ⁹ /l)	0,14 (0,04)	0,17 (0,14)	0,49
PNB (10 ⁹ /l)	0,05 (0,01)	0,06 (0,02)	0,40
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	1,83 (0,47)	2,12 (0,59)	0,18
Monocytes (10 ⁹ /l)	0,49 (0,13)	0,52 (0,13)	0,59
PNN/lymphocytes	3,05 (0,86)	2,23 (0,82)	0,02
Monocytes/lymphocytes	0,28 (0,07)	0,26 (0,08)	0,52
Plaquettes/lymphocytes	134,7 (43,8)	136,7 (36,4)	0,90
Phénotypage lymphocytaire			
Lymphocytes T (CD3+) (%)	16,41 (5,62)	18,44 (5,50)	0,34
Monocytes (CD14+) (%)	5,34 (1,58)	5,60 (2,11)	0,72
Lymphocytes T helper (CD4+) (%)	63,34 (8,91)	61,75 (10,94)	0,67
Lymphocytes T killer (CD8+) (%)	29,57 (8,83)	28,29 (7,30)	0,67
Lymphocytes T CD4+CD8+ (%)	0,50 (0,79)	0,32 (0,28)	0,40
Rapport CD4+/CD8+	2,59 (1,85)	2,39 (0,89)	0,70

Sentiment de solitude :

Concernant le sentiment de solitude, autre facteur de vulnérabilité impliqué dans les CS, nous retrouvons une corrélation négative entre le score total à l'ESUL et le rapport **monocytes/lymphocytes** ($r = -0,43$; $p = 0,03$).

A noter également une corrélation positive avec la quantité relative de **lymphocytes T** mesurée grâce au phénotypage lymphocytaire, même si cela ne reste qu'une tendance ($r = 0,34$; $p = 0,09$).

Tableau 9: Corrélations entre le score de solitude (ESUL) et les marqueurs inflammatoires chez les 29 sujets déprimés

Variables	<i>ESUL total</i>	
CRP	NS	NS : non significatif
<i>Numération formule sanguine</i>		
Plaquettes	NS	
Leucocytes	NS	
PNN	NS	
PNE	NS	
PNB	NS	
Lymphocytes	NS	
Monocytes	NS	
PNN/lymphocytes	NS	
Monocytes/lymphocytes	$r = -0,43$ ($p = 0,03$)	
Plaquettes/lymphocytes	NS	
<i>Phénotypage lymphocytaire</i>		
Lymphocytes T (CD3+)	$r = 0,34$ ($p = 0,09$)	
Monocytes (CD14+)	NS	
Lymphocytes T helper (CD4+)	NS	
Lymphocytes T killer (CD8+)	NS	
Lymphocytes T CD4+CD8+	NS	
Rapport CD4+/CD8+	NS	

IV Pour résumer...

Les analyses de comparaison entre les trois groupes ont principalement identifié une augmentation des **leucocytes totaux**, des **polynucléaires neutrophiles (PNN)** et du rapport **PNN/lymphocytes** chez les sujets du groupe « primo-suicidants » ou « témoins affectifs » comparativement aux témoins sains. A l'inverse, il existe une diminution du taux de **lymphocytes T** dans ces mêmes groupes.

Les analyses de corrélation ont, quant à elles, démontré une corrélation positive entre le taux de **plaquettes** et les scores de dépression ou de suicidalité. De la même façon, il existe une corrélation positive entre les **lymphocytes T CD4+CD8+** et les scores de dépression.

PARTIE 4 : Discussion

I Altération de la BHE : la protéine S100B

Suite aux contraintes organisationnelles engendrées par la crise sanitaire du Covid-19, le dosage de la protéine S100B périphérique n'a pu être réalisé à ce stade de l'étude. Cependant, nous pouvons dès à présent développer les différents avantages et inconvénients à l'utilisation de ce biomarqueur :

La protéine astrocytaire S100B a été largement étudiée en tant que biomarqueur périphérique de la perméabilité de la BHE. Les premières études de preuve de concept ont démontré que les taux sériques de S100B augmentaient rapidement en réponse à une perméabilité soudaine de la BHE (175). Actuellement, la S100B est utilisée en routine dans les services d'urgence et de réanimation comme facteur diagnostique et pronostique des traumatismes crâniens (192). La mesure du taux sanguin de S100B affiche une valeur prédictive négative (VPN) de 99.7 % et une sensibilité de 99.1 % pour les traumatismes crâniens légers, ce qui en fait un très bon outil de dépistage permettant de diminuer le nombre de scanners cérébraux et d'hospitalisations. De la même façon, une autre étude en milieu sportif a démontré que la S100B sérique a augmenté après un match de football par rapport aux valeurs de référence d'avant-match, en particulier chez les joueurs ayant reçus des coups répétés à la tête (193).

Un autre avantage à l'utilisation de la S100B comme biomarqueur est qu'il n'existe pas de différence de sa valeur de référence (= 0.045 ng/ml) selon le sexe (192), le niveau d'alcoolisation (194) ou la grossesse (195). Pour ce qui est de l'âge, Calcagnile et al. ont démontré qu'il existait une élévation significative du taux de S100B chez les patients de plus de 65 ans ; raison pour laquelle nous avons exclu de notre étude les sujets âgés de plus de 55 ans (194).

Bien que la perspective de biomarqueurs sanguins des lésions cérébrales soit attrayante, un certain nombre de limites empêchent sa pleine applicabilité. Tout d'abord, une augmentation des protéines de lésion neuro-vasculaire dans le sang peut être retrouvée dans de nombreuses pathologies neurologiques (tumeurs cérébrales (196), lésions cérébrales traumatiques (197), convulsions (175), maladies systémiques...). En conséquence, ces biomarqueurs ont une faible valeur prédictive positive (VPP) et spécificité pour les maladies psychiatriques. Cependant,

replacé dans son contexte (prélèvement juste après une TS), et en l'absence de tout autre évènement neurologique aigu, la modification de la protéine S100B sanguine peut vraisemblablement être rattachée à la crise suicidaire.

Par ailleurs, la S100B présente une courte demi-vie (de 60 à 90 min) et donc une faible rémanence sanguine, nécessitant un prélèvement rapide après l'évènement étudié (ici, la tentative de suicide).

Une autre limite concerne les sources extra-cérébrales de la protéine S100B. En effet, celle-ci ne provient pas exclusivement des cellules gliales, mais peut également être retrouvée dans les tissus adipeux (adipocytes) ou la peau (mélanocytes). Ainsi, le taux de S100B dans le sang est dépendant de l'IMC individuel (198), de la couleur de peau (199) ou d'une atteinte cutanée, ce qu'il est important de prendre en compte lors de l'analyse des résultats. L'utilité des biomarqueurs sanguins dépend donc de la disponibilité de valeurs de référence, corrigées en fonction de l'origine ethnique, de l'indice de masse corporelle et de l'influence possible des sources extra-cérébrales.

II Inflammation, dépression et suicidalité

Les résultats préliminaires de ce projet sont principalement centrés sur l'inflammation cellulaire, grâce à la numération formule sanguine et au phénotypage lymphocytaire réalisé par cytométrie en flux.

Numération formule sanguin :

Ces dernières années, le **rapport PNN/lymphocytes** s'est avéré être un bon indicateur de l'état inflammatoire, et est déjà utilisé comme score pronostique dans différentes maladies systémiques telles que le cancer ou les maladies coronariennes (200). Nos résultats ont démontré une augmentation de ce rapport chez les sujet déprimés (suicidants ou non) comparativement aux témoins sains (cf *tableau 2 et 3*). Ceci ne fait que confirmer les études déjà existantes retrouvant un rapport PNN/lymphocytes élevé chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé ou un trouble bipolaire (201,202). De façon inattendue, parmi les sujets déprimés, ce rapport était majoré chez ceux qui présentaient une faible douleur morale depuis 15 jours (cf *tableau 8*).

Plus spécifiquement, le rapport PNN/lymphocytes a récemment été identifié comme un marqueur de vulnérabilité suicidaire. En effet, des études ont démontré que ce rapport était majoré chez les sujets déprimés suicidants comparativement aux sujets déprimés non suicidants

(203). Ceci n'a pas été retrouvé dans notre étude, puisqu'il n'existe aucune différence pour ce rapport entre le groupe primo-suicidants et témoins affectifs (*cf tableau 4, annexe 6*).

De la même façon, nous retrouvons une augmentation des **cellules blanches** et plus particulièrement des **polynucléaires neutrophiles** chez les sujets déprimés par rapport aux témoins sains (*cf tableau 2 et 3*). Ceci confirme les données de la littérature suggérant que la dépression est associée de façon reproductible à une leucocytose et une neutrophilie (204).

Les plaquettes partagent de nombreuses caractéristiques avec les neurones et représentent le premier réservoir de sérotonine du corps humain (99 % de la sérotonine corporelle). Étant donné le lien établi entre la sérotonine et la dépression, associé au fait que la dépression est étroitement liée aux pathologies cardio-vasculaires (205), le dysfonctionnement plaquettaire serait un mécanisme logiquement impliqué dans la physiopathologie dépressive. En effet, il a été démontré que la réactivité plaquettaire est améliorée chez des patients déprimés par rapport aux témoins non déprimés (206). Nos résultats préliminaires confirment une corrélation positive entre le score de dépression mesuré par l'IDSC30 et le taux de plaquettes sanguines (*cf tableau 5*). Cependant, le niveau de corrélation reste faible ($r=0,36$), confirmant le fait que l'association entre la dépression et les plaquettes n'est à ce jour pas complètement démontrée.

Par ailleurs, il est intéressant de souligner que cette corrélation n'est pas retrouvée avec le score de BDI. La quantification de la dépression via l'hétéro-questionnaire IDSC30 ou l'auto-questionnaire BDI sont ainsi corrélées avec des marqueurs inflammatoires différents (*cf tableau 5*). Cela questionne sur les écarts d'évaluation clinique lorsque celle-ci est réalisée par l'évaluateur (hétéro-questionnaire) ou le patient lui-même (auto-questionnaire). Plusieurs éléments peuvent expliquer ces différences ; tels que la variation du contenu des items, la sélection de réponses socialement acceptables, ou encore la sous-évaluation des différents scores ... (207)

Concernant le lien spécifique entre inflammation et suicidalité, nous retrouvons simplement une augmentation du taux de **plaquettes** chez les sujets déprimés avec idées de suicide comparativement aux sujets déprimés sans idées de suicide (*cf tableau 6*). Ceci confirme les données de Ragolsky et al., retrouvant notamment une augmentation du nombre de plaquettes en présence d'idées suicidaires dans une population d'adolescents hospitalisés (208).

En comparant les sujets déprimés sans antécédents de TS avec les sujets déprimés primo-suicidants, permettant d'observer l'effet propre des CS sur l'inflammation, nous n'avons retrouvé aucune différence significative, y compris avec la CRP (*cf tableau 4, en annexe 6*). Cela diffère avec les analyses de Courtet et al. indiquant que la CRP pourrait être un marqueur trait de la vulnérabilité suicidaire (136). Le manque de puissance statistique peut expliquer l'absence de résultats à ce stade de l'étude ; la poursuite des inclusions permettra de conclure de manière robuste.

Au delà de son implication dans les CS, nous avons précédemment démontré qu'une inflammation était également activée dans différents facteurs de vulnérabilité suicidaire, tels que le sentiment de solitude (147) ou les événements stressants (155). L'analyse de corrélation réalisée avec le score ESUL confirme l'implication de marqueurs inflammatoires en fonction du sentiment subjectif de solitude, parmi une population de sujets déprimés. En effet, retrouvons une corrélation négative entre le score total ESUL et le **rapport monocytes/lymphocytes** (*cf tableau 9*). Ces résultats demandent à être confirmés et reproduits, car aucune étude n'a identifié ce lien spécifique jusqu'alors.

Dans cette même population de sujets déprimés, nous nous sommes intéressés à l'intensité de la douleur psychologique, un autre facteur de vulnérabilité suicidaire bien connu. Les seuls résultats significatifs concernent à nouveau le taux de **plaquettes**, plus élevé chez les sujets avec une forte douleur psychologique depuis 15 jours ; et le **rapport PNN/lymphocytes**, étonnamment plus élevé chez les sujets avec une faible douleur psychologique (*cf tableau 8*). Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'aucun résultat significatif n'est retrouvé si on s'intéresse à la douleur psychologique actuelle recueillie au moment de l'évaluation (*cf tableau 7, annexe 7*). Ceci peut s'expliquer par le fait que la prise en charge hospitalière fréquemment débutée au moment de l'évaluation a pu faire baisser le niveau de douleur morale chez un certain nombre de sujets, alors que celle-ci était élevée sur les 15 derniers jours. Ainsi des sujets sont évalués « sans douleur morale actuelle » alors qu'ils avaient une douleur morale élevée depuis 15 jours, à l'origine d'un biais dans l'interprétation des résultats inflammatoires.

Phénotypage lymphocytaire :

Les cellules de la lignée lymphoïde sont des régulateurs importants de la réponse immunitaire. En effet, **les cellules T**, par leurs effets neuro-protecteurs et anti-inflammatoires, peuvent jouer un rôle central à la fois dans le développement de la dépression et dans son traitement. Il a été démontré de façon reproductible qu'il existait une fonction altérée des cellules T dans la dépression, en partie via une augmentation de leur apoptose (209). Cette apoptose peut s'expliquer par l'altération du tryptophane, un proliférateur essentiel des lymphocytes T, en condition pro-inflammatoire.

En outre, une revue systématique suggère que les cellules T chez les patients atteints de dépression présentent un phénotype inadapté avec une augmentation du nombre lymphocytes T auxiliaires CD4+ (en particulier les lymphocytes Th17+) et une diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs (210).

Les résultats de notre étude ont confirmé, grâce au phénotypage par cytométrie en flux, qu'il existait une diminution relative des lymphocytes T chez les sujets déprimés (suicidants ou non) comparativement aux témoins sains (*cf tableau 2 et 3*). Cependant, nous ne retrouvons aucune différence sur le taux de lymphocytes T auxiliaires CD4+, ni sur le rapport CD4/CD8.

Il existe une petite population de lymphocytes T exprimant les deux récepteurs CD4 et CD8, appelés « doubles positifs ». Il s'agit d'un stade de développement des lymphocytes T bien décrit dans le thymus, qui va ensuite se différencier soit en lymphocytes T CD4+ auxiliaires, soit en lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Néanmoins, des **lymphocytes T doubles positifs CD4+CD8+** ont été retrouvés dans le sang de nombreux contextes pathologiques, y compris le cancer (tel que le cancer du sein ou le mélanome). Leur fonction reste controversée, avec des données contradictoires décrivant les rôles cytotoxiques ou suppressifs de ces cellules (211). Cependant, les lymphocytes T CD4+CD8+ semblent jouer un rôle important en tant que suppresseurs immunitaires puissants ou en tant que cellules à fort potentiel cytotoxique.

Nos résultats ont retrouvé de manière intéressante une corrélation positive entre les scores de dépression (BDI ou IDSC30) et le taux de lymphocytes T CD4+CD8+ sanguins (*cf tableau 5*). Nous pourrions donc émettre l'hypothèse que ces lymphocytes hautement activés peuvent contribuer à l'inflammation chronique présente dans la dépression. Ceci n'a encore jamais été identifié jusqu'alors, et demande à être reproduit.

III Forces

Ce projet a été pensé pour répondre à de nombreux points forts. Tout d'abord, il s'agit d'une **étude originale**, la première étudiant l'impact d'une tentative de suicide sur la perméabilité de la BHE.

Afin de limiter au maximum les biais de recrutement de **l'échantillon**, les sujets sont sélectionnés selon des critères d'inclusions précis et standardisés, établis grâce aux données du DSM-5. Dans le groupe « primo-suicidants », n'ont été inclus que les sujets ayant réalisé une TS avérée avec intentionnalité suicidaire, excluant les passages à l'acte avortés ou interrompus.

Afin de s'affranchir de l'effet de l'âge ou du sexe sur nos résultats, les sujets ont été appariés sur ces facteurs de confusion dès l'inclusion. Les autres facteurs de confusion, potentiels pourvoyeurs d'inflammation, ont été recherchés et quantifiés par le biais de questionnaires validés, puis un ajustement sera réalisé lors des analyses statistiques finales (Fagerstrom pour le tabagisme, IMC pour l'obésité, MINI pour les comorbidités psychiatriques, IDSC-30 et BDI pour l'épisode dépressif, EVA pour la douleur, CTQ pour les traumatismes, ESUL pour le sentiment de solitude, IIS pour l'isolement social et les évènements de vie). Par ailleurs, nous avons préalablement exclus les sujets souffrant d'une maladie chronique inflammatoire ou recevant des traitements influençant le niveau d'inflammation.

La majorité des patients suicidants ayant une symptomatologie dépressive comorbide (22), nous avons décidé d'inclure tous les sujets primo-suicidants avec un diagnostic de dépression selon le DSM-5. Tous les sujets ayant des antécédents de tentatives de suicide dans le passé, potentiels pourvoyeurs d'une inflammation de bas grade chronique, n'ont pas été recrutés.

Afin d'observer l'impact du suicide seul, et de s'affranchir de l'effet de la dépression (facteur de confusion majeur dans les études sur le suicide), les résultats sont comparés avec un groupe déprimés « témoins affectifs » sans antécédents suicidaires. Un contrôle négatif est représenté par le groupe « témoins sains ».

Malgré le caractère monocentrique de cette étude, potentiellement responsable d'un biais de sélection, nous avons majoré la représentativité de notre échantillon en incluant dans différents lieux de soins (hospitalisation d'urgence ou de post-urgence, consultations hospitalières, consultations libérales).

La méthodologie rigoureuse pratiquée lors de ce projet par l'ensemble des intervenants a permis de limiter le nombre de données manquantes. L'ensemble des sujets a bénéficié d'une évaluation clinique standardisée grâce à des questionnaires validés, et le nombre d'intervenants a été limité au strict minimum afin de diminuer le risque d'un biais d'interprétation. Le prélèvement sanguin a systématiquement été réalisé au cours de la même journée. Enfin, le design de l'étude ne nécessitant qu'une évaluation unique, cela a empêché tout risque de sujets perdus de vue et a donc majoré la puissance statistique de nos résultats.

IV Limites

Malgré ses nombreuses forces, ce projet n'a pu s'affranchir de quelques limites. Tout d'abord nos résultats préliminaires se basent sur un petit échantillon, le nombre de sujets nécessaires n'ayant pu être atteint. De plus, nous avons à ce jour davantage de sujets dans le groupe « témoins affectifs » comparativement aux deux autres. La poursuite des inclusions est nécessaire afin de pouvoir répondre à notre hypothèse avec une puissance statistique suffisante. D'autre part, les sujets ont été sélectionnés grâce à un recrutement monocentrique, diminuant la représentativité de notre échantillon à l'échelle de la population. Une grande partie des patients bénéficiait de traitements psychotropes, dont nous connaissons les effets potentiels sur le niveau d'inflammation globale. Ceux-ci ne pouvant être arrêtés pour des raisons évidentes d'éthique, ils représentent un potentiel biais de confusion sur nos résultats.

Par ailleurs, d'après les critères d'inclusion du groupe « primo-suicidants », le prélèvement sanguin a été réalisé dans un délais de 1 à 8 jours suivant le geste suicidaire. Ainsi, nous pouvons imaginer que les sujets évalués le lendemain d'une TS auront un niveau d'inflammation différent de ceux évalués 6 ou 8 jours plus tard. Cependant, une étude de 2015 réalisée par Courtet et al. a démontré que le niveau de CRP restait élevé quel que soit l'intervalle avec l'antécédent suicidaire (136). Nous pouvons donc partir du postulat que le niveau inflammatoire restera sensiblement similaire dans un intervalle de 1 à 8 jours suivant l'acte suicidaire.

Le caractère transversal de cette étude ne nous permet de conclure ni sur l'évolution des marqueurs inflammatoires et de perméabilité de la BHE au cours du temps, ni sur le lien de

causalité entre ces facteurs et le suicide. Une méthodologie longitudinale, avec un suivi des patients, permettrait de prendre en compte ce critère de temporalité.

Par ailleurs, une TS étant un événement non prévisible, il est donc difficilement possible de réaliser un dosage de référence avant le geste. Ainsi chaque sujet ne peut pas être son propre témoin, et l'utilisation de sujets contrôles est nécessaire, avec leurs lots de différences inter-individuelles. Nous tenterons de limiter ces différences grâce à l'appariement et aux ajustements statistiques.

Nous avons démontré plus haut que l'utilisation de la protéine S100B pouvait présenter quelques inconvénients ; notamment sa faible spécificité, sa demi-vie courte et la présence de sources extra-cérébrales. C'est pourquoi il est important d'associer ce dosage avec d'autres protéines de lésions neuro-vasculaires (GFAP) et neurales (NSE, UHCL-1, MBP).

V Perspectives

Cette étude pilote est la première étude prenant en compte l'impact potentiel de l'inflammation sur la perméabilité de la BHE, pouvant participer à la physiopathologie des CS. En nous centrant sur l'unité neuro-vasculaire, nous ouvrons une nouvelle voie de compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans les CS.

Les perspectives attendues seraient en premier lieu d'identifier un biomarqueur diagnostique, permettant de mieux dépister les sujets à risque de passage à l'acte suicidaire. En effet, à l'heure actuelle des connaissances, aucun biomarqueur n'est utilisable en pratique clinique courante. Un marqueur biologique suffisamment sensible et spécifique nous permettrait d'adapter la prise en charge chez les sujets à risque, et ainsi de réduire la morbi-mortalité associée aux CS.

En outre, l'implication de l'unité neuro-vasculaire dans la physiopathologie suicidaire permettrait d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques. En effet, peu de traitements médicamenteux ciblent efficacement le processus suicidaire, en dehors de la prise en charge des comorbidités associées (trouble de l'humeur, trouble psychotique...).

Afin de tendre vers ces perspectives, il est indiqué de poursuivre ce projet et d'atteindre le nombre de sujets nécessaire. Le dosage de la protéine S100B pourra être réalisé à la fin des inclusions. Par ailleurs, des analyses secondaires seront réalisées grâce aux échantillons congelés (le dosage des interleukines périphériques et les expérimentations *in vitro* détaillées en *annexe 4*).

Dans une vision à plus long terme, des collections biologiques sont réalisées de façon à avoir l'opportunité de tester des marqueurs et des gènes en fonction des avancées technologiques et scientifiques dans le domaine.

VI Ressenti personnel

Ce projet fut pour moi un premier pas dans le vaste monde de la recherche médicale. J'y ai été initiée dans le cadre de mon stage de master 2 « neurosciences », dans les laboratoires de l'Institut de Génomique Fonctionnelle, et ce travail s'est poursuivi pour devenir mon sujet de thèse de médecine. J'ai ainsi eu l'opportunité de participer à cette étude scientifique dans sa globalité, en jonglant entre les inclusions cliniques effectuées auprès des patients, et les analyses biologiques sur les paillasse du laboratoire. Cette casquette de « clinicienne-chercheuse » m'a permis d'observer l'importance d'une collaboration étroite entre le monde médical et scientifique, avec leurs lots de connaissances tout à fait complémentaires.

De sa conception initiale à sa réalisation pratique, ce travail a nécessité l'implication d'une équipe pluri-disciplinaire dont la rigueur, la flexibilité et la qualité de communication étaient les principales qualités.

A titre personnel, je retiendrai cette curiosité d'esprit indispensable à la pratique de la recherche, repoussant toujours plus loin la complexité de nos connaissances en neurobiologie humaine.

PARTIE 5 : Conclusion

Dans l'ensemble, cette étude appuie l'hypothèse selon laquelle **l'inflammation** pourrait être un facteur critique dans la physiopathologie de la dépression et du risque suicidaire. En effet, nous confirmons l'implication de différents marqueurs inflammatoires cellulaires périphériques, tels que les plaquettes, les leucocytes totaux ou encore le rapport PNN/lymphocytes. Un phénotypage lymphocytaire réalisé par cytométrie en flux a permis de mettre en lumière le rôle majeur des lymphocytes T et de ses sous-populations.

Ainsi, les thérapies immuno-modulatrices peuvent être des options thérapeutiques d'intérêt. Pour tendre vers une prise en charge individualisée, il est nécessaire d'identifier les sous-groupes de patients inflammés ou non, d'où le besoin de marqueurs immunitaires fiables.

La réponse inflammatoire promeut un remodelage neuro-vasculaire aberrant. Le suicide étant pourvoyeur d'une inflammation qui lui est propre, nous pouvons suspecter qu'une **altération de la barrière hémato-encéphalique** sera également présente. Ainsi, la protéine S100B périphérique, véritable reflet de la perméabilité de la BHE, pourrait devenir un biomarqueur associé à la suicidalité. Des contraintes organisationnelles ayant retardé l'obtention de ces analyses, il est nécessaire de poursuivre ce projet de recherche, de façon à répondre précisément à cette hypothèse originale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Resnik, H. P., & Hathorne, B. C. (1973). Suicide prevention in the 70's. Washington, DC: Center for Studies of Suicide Prevention, National Institute of Mental Health.
2. Larousse É. Définitions : suicide - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/suicide/75284>
3. Oquendo MA, Baca-Garcia E. Suicidal behavior disorder as a diagnostic entity in the DSM-5 classification system: advantages outweigh limitations. *World Psychiatry*. juin 2014;13(2):128-30.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. nov 2006;3(11):e442.
5. Organisation mondiale de la santé. Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial. Genève: OMS, 2014: 89 p. https://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/fr/.
6. Suicide et tentatives de suicide : données épidémiologiques récentes / Suicide and suicide attempts: Recent epidemiological data for France. :52.
7. [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes_of_death_%E2%80%94_standardised_death_rate,_2014_\(per_100_000_inhabitants\)_YB17-fr.png](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes_of_death_%E2%80%94_standardised_death_rate,_2014_(per_100_000_inhabitants)_YB17-fr.png).
8. Léon C. BAROMÈTRE DE SANTÉ PUBLIQUE FRANCE 2017 : TENTATIVES DE SUICIDE ET PENSÉES SUICIDAIRES CHEZ LES 18-75 ANS / SANTÉ PUBLIQUE FRANCE HEALTH BAROMETER 2017: SUICIDAL ATTEMPTS AND SUICIDAL IDEATION AMONG THE 18-75 YEARS-OLD. :10.
9. Chan-Chee C. Les hospitalisations pour tentative de suicide dans les établissements de soins de courte durée : évolution entre 2008 et 2017. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(3-4):48-54. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2019/3-4/2019_3-4_2.html.
10. Observatoire national du suicide. Suicide. Enjeux éthiques de la prévention, singularités du suicide à l'adolescence. 3e rapport Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé; 2018. 221 p. <https://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/184000075/index.shtml>.
11. Épidémiologie France Suicides – Info suicide.org [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.infosuicide.org/reperes/epidemiologie/epidemiologie-france-suicides/>
12. Turecki G. The molecular bases of the suicidal brain. *Nat Rev Neurosci*. déc 2014;15(12):802-16.
13. Lopez-Castroman J, Olie E, Courtet P. Stress and Vulnerability: A Developing Model for Suicidal Risk. In: *Suicide: Phenomenology and Neurobiology*. 2014. p. 87-100.
14. Durkheim, E., 1897. Suicide.
15. Calati R, Ferrari C, Brittner M, Oasi O, Olié E, Carvalho AF, et al. Suicidal thoughts and behaviors and social isolation: A narrative review of the literature. *J Affect Disord*. 15 2019;245:653-67.
16. WHO | Preventing suicide: A global imperative [Internet]. WHO. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/en/
17. King M, Semlyen J, Tai SS, Killaspy H, Osborn D, Popelyuk D, et al. A systematic review of mental disorder, suicide, and deliberate self harm in lesbian, gay and bisexual people. *BMC Psychiatry*. 18 août 2008;8:70.
18. Hatcher S. Indigenous Suicide: A Global Perspective with a New Zealand Focus. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2016;61(11):684-7.

19. Mclean J, Maxwell M, Platt S, Harris F, Jepson R. Risk and protective factors for suicide and suicidal behaviours: A literature review. *Scott Gov.* 1 déc 2008;
20. Kapur N, Cooper J, King-Hele S, Webb R, Lawlor M, Rodway C, et al. The repetition of suicidal behavior: a multicenter cohort study. *J Clin Psychiatry.* oct 2006;67(10):1599-609.
21. Sisask M, Värnik A, Kõlves K, Konstabel K, Wasserman D. Subjective psychological well-being (WHO-5) in assessment of the severity of suicide attempt. *Nord J Psychiatry.* 2008;62(6):431-5.
22. Isometsä E. Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why? *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mars 2014;59(3):120-30.
23. Li Z, Page A, Martin G, Taylor R. Attributable risk of psychiatric and socio-economic factors for suicide from individual-level, population-based studies: a systematic review. *Soc Sci Med* 1982. févr 2011;72(4):608-16.
24. Qin P, Nordentoft M. Suicide risk in relation to psychiatric hospitalization: evidence based on longitudinal registers. *Arch Gen Psychiatry.* avr 2005;62(4):427-32.
25. Robson A, Scrutton F, Wilkinson L, MacLeod F. The risk of suicide in cancer patients: a review of the literature. *Psychooncology.* déc 2010;19(12):1250-8.
26. Pompili M, Forte A, Palermo M, Stefani H, Lamis DA, Serafini G, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *J Psychosom Res.* déc 2012;73(6):411-7.
27. Brent DA, Oquendo M, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B, et al. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry.* sept 2002;59(9):801-7.
28. Zatti C, Rosa V, Barros A, Valdivia L, Calegario VC, Freitas LH, et al. Childhood trauma and suicide attempt: A meta-analysis of longitudinal studies from the last decade. *Psychiatry Res.* 1 oct 2017;256:353-8.
29. Coelho R, Viola TW, Walss-Bass C, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129(3):180-92.
30. Jollant F, Bellivier F, Leboyer M, Astruc B, Torres S, Verdier R, et al. Impaired decision making in suicide attempters. *Am J Psychiatry.* févr 2005;162(2):304-10.
31. Cáceda R, Durand D, Cortes E, Prendes-Alvarez S, Moskovciak T, Harvey PD, et al. Impulsive choice and psychological pain in acutely suicidal depressed patients. *Psychosom Med.* août 2014;76(6):445-51.
32. Jollant F, Lawrence NS, Olie E, O'Daly O, Malafosse A, Courtet P, et al. Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. *NeuroImage.* 1 juill 2010;51(3):1275-81.
33. Jollant F, Lawrence NS, Giampietro V, Brammer MJ, Fullana MA, Drapier D, et al. Orbitofrontal cortex response to angry faces in men with histories of suicide attempts. *Am J Psychiatry.* juin 2008;165(6):740-8.
34. Shneidman ES. Suicide as psychache. *J Nerv Ment Dis.* mars 1993;181(3):145-7.
35. Ducasse D, Holden RR, Boyer L, Artéro S, Calati R, Guillaume S, et al. Psychological Pain in Suicidality: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* 29 août 2017;79(3):0-0.
36. Reisch T, Seifritz E, Esposito F, Wiest R, Valach L, Michel K. An fMRI study on mental pain and suicidal behavior. *J Affect Disord.* oct 2010;126(1-2):321-5.
37. Cáceda R, Kordsmeier NC, Golden E, Gibbs HM, Delgado PL. Differential Processing of Physical and Psychological Pain during Acute Suicidality. *Psychother Psychosom.* 2017;86(2):116-8.

38. McMahon K, Hoertel N, Olfson M, Wall M, Wang S, Blanco C. Childhood maltreatment and impulsivity as predictors of interpersonal violence, self-injury and suicide attempts: A national study. *Psychiatry Res.* nov 2018;269:386-93.
39. Bach H, Huang Y-Y, Underwood MD, Dwork AJ, Mann JJ, Arango V. Elevated serotonin and 5-HIAA in the brainstem and lower serotonin turnover in the prefrontal cortex of suicides. *Synap N Y N.* mars 2014;68(3):127-30.
40. Bach-Mizrachi H, Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, Sibille E, Tamir H, et al. Neuronal tryptophan hydroxylase mRNA expression in the human dorsal and median raphe nuclei: major depression and suicide. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2006;31(4):814-24.
41. Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res.* 7 août 1995;688(1-2):121-33.
42. Turecki G, Brière R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Séguin M, et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry.* sept 1999;156(9):1456-8.
43. Pandey GN, Dwivedi Y, Ren X, Rizavi HS, Faludi G, Sarosi A, et al. Regional distribution and relative abundance of serotonin(2c) receptors in human brain: effect of suicide. *Neurochem Res.* févr 2006;31(2):167-76.
44. Jokinen J, Nordström A-L, Nordström P. CSF 5-HIAA and DST non-suppression--orthogonal biologic risk factors for suicide in male mood disorder inpatients. *Psychiatry Res.* 30 janv 2009;165(1-2):96-102.
45. Sequeira A, Mamdani F, Ernst C, Vawter MP, Bunney WE, Lebel V, et al. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PLoS One.* 11 août 2009;4(8):e6585.
46. Freed WJ, Dillon-Carter O, Kleinman JE. Properties of [3H]AMPA binding in postmortem human brain from psychotic subjects and controls: increases in caudate nucleus associated with suicide. *Exp Neurol.* mai 1993;121(1):48-56.
47. Nowak G, Ordway GA, Paul IA. Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Res.* 27 mars 1995;675(1-2):157-64.
48. Duman RS, Li N, Liu R-J, Duric V, Aghajanian G. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology.* janv 2012;62(1):35-41.
49. Escribá PV, Ozaita A, García-Sevilla JA. Increased mRNA expression of alpha2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* août 2004;29(8):1512-21.
50. Hishimoto A, Cui H, Mouri K, Nushida H, Ueno Y, Maeda K, et al. A functional polymorphism of the micro-opioid receptor gene is associated with completed suicides. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2008;115(3):531-6.
51. Yovell Y, Bar G, Mashiah M, Baruch Y, Briskman I, Asherov J, et al. Ultra-Low-Dose Buprenorphine as a Time-Limited Treatment for Severe Suicidal Ideation: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 1 mai 2016;173(5):491-8.
52. Merali Z, Kent P, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, et al. Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects. *Biol Psychiatry.* 1 avr 2006;59(7):594-602.

53. López JF, Palkovits M, Arató M, Mansour A, Akil H, Watson SJ. Localization and quantification of pro-opiomelanocortin mRNA and glucocorticoid receptor mRNA in pituitaries of suicide victims. *Neuroendocrinology*. oct 1992;56(4):491-501.
54. Coryell W, Schlessler M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry*. mai 2001;158(5):748-53.
55. Szigethy E, Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. Adrenal weight and morphology in victims of completed suicide. *Biol Psychiatry*. 15 sept 1994;36(6):374-80.
56. O'Connor DB, Ferguson E, Green JA, O'Carroll RE, O'Connor RC. Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. janv 2016;63:370-9.
57. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. mars 2009;12(3):342-8.
58. Rajkowska G. Morphometric methods for studying the prefrontal cortex in suicide victims and psychiatric patients. *Ann N Y Acad Sci*. 29 déc 1997;836:253-68.
59. Pandey GN, Ren X, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims. *Int J Neuropsychopharmacol*. déc 2008;11(8):1047-61.
60. Ernst C, Deleva V, Deng X, Sequeira A, Pomarenski A, Klempan T, et al. Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers. *Arch Gen Psychiatry*. janv 2009;66(1):22-32.
61. Keller S, Sarchiapone M, Zarrilli F, Videtic A, Ferraro A, Carli V, et al. Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2010;67(3):258-67.
62. Banerjee R, Ghosh AK, Ghosh B, Bhattacharyya S, Mondal AC. Decreased mRNA and Protein Expression of BDNF, NGF, and their Receptors in the Hippocampus from Suicide: An Analysis in Human Postmortem Brain. *Clin Med Insights Pathol*. 2013;6:1-11.
63. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res*. 20 mai 2005;136(1-2):29-37.
64. Kang H-J, Kim J-M, Lee J-Y, Kim S-Y, Bae K-Y, Kim S-W, et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *J Affect Disord*. nov 2013;151(2):679-85.
65. Physiologie et physiopathologie de l'inflammation. /data/revues/03682315/0030SUP1/8/ [Internet]. 8 mars 2008 [cité 24 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/114343>
66. Kipnis J, Cohen H, Cardon M, Ziv Y, Schwartz M. T cell deficiency leads to cognitive dysfunction: implications for therapeutic vaccination for schizophrenia and other psychiatric conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 mai 2004;101(21):8180-5.
67. Cohen H, Ziv Y, Cardon M, Kaplan Z, Matar MA, Gidron Y, et al. Maladaptation to mental stress mitigated by the adaptive immune system via depletion of naturally occurring regulatory CD4+CD25+ cells. *J Neurobiol*. mai 2006;66(6):552-63.
68. Lewitus GM, Wilf-Yarkoni A, Ziv Y, Shabat-Simon M, Gersner R, Zangen A, et al. Vaccination as a novel approach for treating depressive behavior. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2009;65(4):283-8.
69. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry — novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol*. juin 2019;15(6):317-28.
70. D'Mello C, Swain MG. Immune-to-Brain Communication Pathways in Inflammation-Associated Sickness and Depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:73-94.

71. Kelley KW, Bluthé R-M, Dantzer R, Zhou J-H, Shen W-H, Johnson RW, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun.* févr 2003;17 Suppl 1:S112-118.
72. A B, A S, A V-B, T G-B, J M. Blood/Brain Biomarkers of Inflammation After Stroke and Their Association With Outcome: From C-Reactive Protein to Damage-Associated Molecular Patterns. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 1 oct 2016;13(4):671-84.
73. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* avr 2015;14(4):406-19.
74. Perry VH, Nicoll JAR, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol.* avr 2010;6(4):193-201.
75. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation.* 15 mai 2018;15(1):144.
76. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain J Neurol.* mars 2005;128(Pt 3):454-71.
77. Ramaswamy V, Walsh JG, Sinclair DB, Johnson E, Tang-Wai R, Wheatley BM, et al. Inflammasome induction in Rasmussen's encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis. *J Neuroinflammation.* 13 déc 2013;10:152.
78. Peltola J, Laaksonen J, Haapala AM, Hurme M, Rainesalo S, Keränen T. Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels. *Seizure.* janv 2002;11(1):44-6.
79. Lehtimäki KA, Keränen T, Huhtala H, Hurme M, Ollikainen J, Honkaniemi J, et al. Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. *J Neuroimmunol.* juill 2004;152(1-2):121-5.
80. Eeg-Olofsson O, Prchal JF, Andermann F. Abnormalities of T-lymphocyte subsets in epileptic patients. *Acta Neurol Scand.* août 1985;72(2):140-4.
81. Bauer S, Köller M, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Nowak M, Nockher WA, et al. NK and CD4+ T cell changes in blood after seizures in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol.* juin 2008;211(2):370-7.
82. Ravizza T, Boer K, Redeker S, Spliet WGM, van Rijen PC, Troost D, et al. The IL-1beta system in epilepsy-associated malformations of cortical development. *Neurobiol Dis.* oct 2006;24(1):128-43.
83. Maldonado M, Baybis M, Newman D, Kolson DL, Chen W, McKhann G, et al. Expression of ICAM-1, TNF-alpha, NF kappa B, and MAP kinase in tubers of the tuberous sclerosis complex. *Neurobiol Dis.* nov 2003;14(2):279-90.
84. Ravizza T, Gagliardi B, Noé F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* janv 2008;29(1):142-60.
85. Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol.* mars 2002;51(3):311-8.
86. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia.* nov 2005;46(11):1724-43.
87. Marchi N, Granata T, Freri E, Ciusani E, Ragona F, Puvenna V, et al. Efficacy of anti-inflammatory therapy in a model of acute seizures and in a population of pediatric drug resistant epileptics. *PLoS One.* 28 mars 2011;6(3):e18200.

88. Beghi E, Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system. *Epilepsia*. mai 2011;52 Suppl 3:40-4.
89. Wei M, Li L, Meng R, Fan Y, Liu Y, Tao L, et al. Suppressive effect of diazepam on IFN-gamma production by human T cells. *Int Immunopharmacol*. mars 2010;10(3):267-71.
90. Ravizza T, Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience*. 2006;137(1):301-8.
91. Zou JY, Crews FT. TNF alpha potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: neuroprotection by NF kappa B inhibition. *Brain Res*. 9 févr 2005;1034(1-2):11-24.
92. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):497-506.
93. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 10 avr 2020 [cité 29 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149362/>
94. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 18 févr 2020 [cité 29 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/>
95. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. mars 2020;S0889159120303573.
96. Dahan S, Bragazzi NL, Yogev A, Bar-Gad M, Barak V, Amital H, et al. The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;268:467-72.
97. Al-Ayadhi LY, Mostafa GA. Elevated serum levels of interleukin-17A in children with autism. *J Neuroinflammation*. 2 juill 2012;9:158.
98. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am*. mars 2016;39(1):125-37.
99. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. oct 2015;49:206-15.
100. Meszaros ZS, Perl A, Faraone SV. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. juill 2012;73(7):993-1001.
101. Gris J-C, Nobile B, Bouvier S. Neuropsychiatric presentations of antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. févr 2015;135 Suppl 1:S56-59.
102. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. nov 2011;36(12):2452-9.
103. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, 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*. 1 déc 2014;71(12):1381-91.
104. Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, Goehler L, Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(1):7-24.

105. Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Ostergaard SD, Eaton WW, Krogh J, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. août 2013;70(8):812-20.
106. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol*. 1 oct 2004;500(1-3):399-411.
107. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2012;83(5):495-502.
108. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. mai 2013;18(5):595-606.
109. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr Bull*. 13 2018;44(1):75-83.
110. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr*. août 2008;13(8):663-81.
111. Capuron L, Pagnoni G, Demetrashvili M, Woolwine BJ, Nemeroff CB, Berns GS, et al. Anterior cingulate activation and error processing during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry*. 1 août 2005;58(3):190-6.
112. Dean B, Tawadros N, Scarr E, Gibbons AS. Regionally-specific changes in levels of tumour necrosis factor in the dorsolateral prefrontal cortex obtained postmortem from subjects with major depressive disorder. *J Affect Disord*. janv 2010;120(1-3):245-8.
113. Shelton RC, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Reddy R, Aschner M, Lewis DA, et al. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Mol Psychiatry*. juill 2011;16(7):751-62.
114. Miguel-Hidalgo JJ, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, Dieter L, Konick L, et al. Vascular and extravascular immunoreactivity for intercellular adhesion molecule 1 in the orbitofrontal cortex of subjects with major depression: age-dependent changes. *J Affect Disord*. août 2011;132(3):422-31.
115. Torres-Platas SG, Hercher C, Davoli MA, Maussion G, Labonté B, Turecki G, et al. Astrocytic hypertrophy in anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. déc 2011;36(13):2650-8.
116. Altshuler LL, Abulseoud OA, Foland-Ross L, Bartzokis G, Chang S, Mintz J, et al. Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar Disord*. août 2010;12(5):541-9.
117. Chandley MJ, Szebeni K, Szebeni A, Crawford J, Stockmeier CA, Turecki G, et al. Gene expression deficits in pontine locus coeruleus astrocytes in men with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci JPN*. juill 2013;38(4):276-84.
118. Frick LR, Williams K, Pittenger C. Microglial dysregulation in psychiatric disease. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:608654.
119. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2009;65(9):732-41.
120. Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, et al. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry*. 1 nov 2003;54(9):906-14.

121. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Prog Brain Res.* 2002;136:443-53.
122. Wang J, Dunn AJ. Mouse interleukin-6 stimulates the HPA axis and increases brain tryptophan and serotonin metabolism. *Neurochem Int.* août 1998;33(2):143-54.
123. Beishuizen A, Thijs LG. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J Endotoxin Res.* 2003;9(1):3-24.
124. Murphy BE. Steroids and depression. *J Steroid Biochem Mol Biol.* mai 1991;38(5):537-59.
125. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new « 5-HT » hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 29 avr 2011;35(3):702-21.
126. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr.* févr 2018;30(1):1-16.
127. Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology.* avr 2011;36(3):426-36.
128. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* janv 2016;16(1):22-34.
129. Goodwin RD, Eaton WW. Asthma, Suicidal Ideation, and Suicide Attempts: Findings From the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Follow-Up. *Am J Public Health.* avr 2005;95(4):717-22.
130. Timonen M, Viilo K, Hakko H, Särkioja T, Meyer-Rochow VB, Väisänen E, et al. Is seasonality of suicides stronger in victims with hospital-treated atopic disorders? *Psychiatry Res.* 30 avr 2004;126(2):167-75.
131. Vargas HO, Nunes SOV, Pizzo de Castro M, Bortolasci CC, Sabbatini Barbosa D, Kaminami Morimoto H, et al. Oxidative stress and lowered total antioxidant status are associated with a history of suicide attempts. *J Affect Disord.* 25 sept 2013;150(3):923-30.
132. Serafini G, Pompili M, Elena Seretti M, Stefani H, Palermo M, Coryell W, et al. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* déc 2013;23(12):1672-86.
133. O'Donovan A, Rush G, Hoatam G, Hughes BM, McCrohan A, Kelleher C, et al. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety.* avr 2013;30(4):307-14.
134. Ducasse D, Olié E, Guillaume S, Artéro S, Courtet P. A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. *Brain Behav Immun.* mai 2015;46:203-11.
135. Black C, Miller BJ. Meta-Analysis of Cytokines and Chemokines in Suicidality: Distinguishing Suicidal Versus Nonsuicidal Patients. *Biol Psychiatry.* 1 juill 2015;78(1):28-37.
136. Courtet P, Jaussent I, Genty C, Dupuy AM, Guillaume S, Ducasse D, et al. Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* oct 2015;25(10):1824-31.
137. Isung J, Aeinehband S, Mobarrez F, Nordström P, Runeson B, Asberg M, et al. High interleukin-6 and impulsivity: determining the role of endophenotypes in attempted suicide. *Transl Psychiatry.* 21 oct 2014;4:e470.
138. Schnieder TP, Trencavska I, Rosoklija G, Stankov A, Mann JJ, Smiley J, et al. Microglia of prefrontal white matter in suicide. *J Neuropathol Exp Neurol.* sept 2014;73(9):880-90.

139. Torres-Platas SG, Cruceanu C, Chen GG, Turecki G, Mechawar N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun.* nov 2014;42:50-9.
140. Tonelli LH, Stiller J, Rujescu D, Giegling I, Schneider B, Maurer K, et al. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr Scand.* mars 2008;117(3):198-206.
141. Pandey GN, Rizavi HS, Ren X, Fareed J, Hoppensteadt DA, Roberts RC, et al. Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *J Psychiatr Res.* janv 2012;46(1):57-63.
142. Holmes SE, Hinz R, Conen S, Gregory CJ, Matthews JC, Anton-Rodriguez JM, et al. Elevated Translocator Protein in Anterior Cingulate in Major Depression and a Role for Inflammation in Suicidal Thinking: A Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry.* 1 janv 2018;83(1):61-9.
143. Erhardt S, Lim CK, Linderholm KR, Janelidze S, Lindqvist D, Samuelsson M, et al. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2013;38(5):743-52.
144. Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, Samuelsson M, Träskman-Bendz L, Guillemin GJ, et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain Behav Immun.* janv 2015;43:110-7.
145. Sublette ME, Galfalvy HC, Fuchs D, Lapidus M, Grunebaum MF, Oquendo MA, et al. Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* août 2011;25(6):1272-8.
146. Brundin L, Bryleva EY, Thirtamara Rajamani K. Role of Inflammation in Suicide: From Mechanisms to Treatment. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2017;42(1):271-83.
147. Eisenberger NI, Moieni M, Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR. In Sickness and in Health: The Co-Regulation of Inflammation and Social Behavior. *Neuropsychopharmacology.* janv 2017;42(1):242-53.
148. Eisenberger NI, Inagaki TK, Mashal NM, Irwin MR. Inflammation and social experience: an inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood. *Brain Behav Immun.* mai 2010;24(4):558-63.
149. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. *Science.* 10 oct 2003;302(5643):290-2.
150. Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR, Moieni M, Dutcher JM, Jevtic I, et al. The role of the ventral striatum in inflammatory-induced approach toward support figures. *Brain Behav Immun.* févr 2015;44:247-52.
151. Slavich GM, Way BM, Eisenberger NI, Taylor SE. Neural sensitivity to social rejection is associated with inflammatory responses to social stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 août 2010;107(33):14817-22.
152. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry.* mai 2016;21(5):642-9.
153. Fonken LK, Frank MG, Gaudet AD, Maier SF. Stress and aging act through common mechanisms to elicit neuroinflammatory priming. *Brain Behav Immun.* 2018;73:133-48.
154. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry.* oct 2014;71(10):1121-8.

155. Rohleder N. Stress and inflammation – The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinology*. juill 2019;105:164-71.
156. Gouin J-P, Glaser R, Malarkey WB, Beversdorf D, Kiecolt-Glaser J. Chronic stress, daily stressors, and circulating inflammatory markers. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. mars 2012;31(2):264-8.
157. Penz M, Kirschbaum C, Buske-Kirschbaum A, Wekenborg MK, Miller R. Stressful life events predict one-year change of leukocyte composition in peripheral blood. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;94:17-24.
158. Obermeier B, Verma A, Ransohoff RM. The blood-brain barrier. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:39-59.
159. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun*. févr 2017;60:1-12.
160. Cardoso FL, Kittel A, Veszelka S, Palmela I, Tóth A, Brites D, et al. Exposure to lipopolysaccharide and/or unconjugated bilirubin impair the integrity and function of brain microvascular endothelial cells. *PloS One*. 2012;7(5):e35919.
161. Wong D, Dorovini-Zis K, Vincent SR. Cytokines, nitric oxide, and cGMP modulate the permeability of an in vitro model of the human blood-brain barrier. *Exp Neurol*. déc 2004;190(2):446-55.
162. Qin L, Huang W, Mo X, Chen Y, Wu X. LPS Induces Occludin Dysregulation in Cerebral Microvascular Endothelial Cells via MAPK Signaling and Augmenting MMP-2 Levels. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:120641.
163. Aihara K-I, Mogi M, Shibata R, Bishop-Bailey D, Reilly MP. Inflammation and vascular remodeling. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:596796.
164. Özen I, Deierborg T, Miharada K, Padel T, Englund E, Genové G, et al. Brain pericytes acquire a microglial phenotype after stroke. *Acta Neuropathol (Berl)*. sept 2014;128(3):381-96.
165. Zehendner CM, Sebastiani A, Hugonnet A, Bischoff F, Luhmann HJ, Thal SC. Traumatic brain injury results in rapid pericyte loss followed by reactive pericytosis in the cerebral cortex. *Sci Rep*. 3 sept 2015;5:13497.
166. Giannoni P, Arango-Lievano M, Neves ID, Rousset M-C, Baranger K, Rivera S, et al. Cerebrovascular pathology during the progression of experimental Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. avr 2016;88:107-17.
167. Milesi S, Boussadia B, Plaud C, Catteau M, Rousset M-C, De Bock F, et al. Redistribution of PDGFR β cells and NG2DsRed pericytes at the cerebrovasculature after status epilepticus. *Neurobiol Dis*. nov 2014;71:151-8.
168. Cornford EM, Oldendorf WH. Epilepsy and the blood-brain barrier. *Adv Neurol*. 1986;44:787-812.
169. Marchi N, Angelov L, Masaryk T, Fazio V, Granata T, Hernandez N, et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia*. avr 2007;48(4):732-42.
170. Tomkins O, Shelef I, Kaizerman I, Eliushin A, Afawi Z, Misk A, et al. Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2008;79(7):774-7.
171. Raabe A, Schmitz AK, Pernhorst K, Grote A, von der Brélie C, Urbach H, et al. Cliniconeuropathologic correlations show astroglial albumin storage as a common factor in epileptogenic vascular lesions. *Epilepsia*. mars 2012;53(3):539-48.

172. Ivens S, Kaufer D, Flores LP, Bechmann I, Zumsteg D, Tomkins O, et al. TGF-beta receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain J Neurol.* févr 2007;130(Pt 2):535-47.
173. Librizzi L, Regondi MC, Pastori C, Frigerio S, Frassoni C, de Curtis M. Expression of adhesion factors induced by epileptiform activity in the endothelium of the isolated guinea pig brain in vitro. *Epilepsia.* avr 2007;48(4):743-51.
174. Foresti ML, Arisi GM, Katki K, Montañez A, Sanchez RM, Shapiro LA. Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 are increased in the hippocampus following pilocarpine-induced status epilepticus. *J Neuroinflammation.* 24 déc 2009;6:40.
175. Marchi N, Rasmussen P, Kapural M, Fazio V, Kight K, Mayberg MR, et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restor Neurol Neurosci.* 2003;21(0):109-21.
176. Shalev H, Serlin Y, Friedman A. Breaching the blood-brain barrier as a gate to psychiatric disorder. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2009;2009:278531.
177. Müller N, Ackenheil M. Immunoglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: Relationship to negative symptomatology. *Schizophr Res.* 1 févr 1995;14(3):223-8.
178. Rothermundt M, Ponath G, Glaser T, Hetzel G, Arolt V. S100B Serum Levels and Long-Term Improvement of Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* mai 2004;29(5):1004-11.
179. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *J Affect Disord.* 1 déc 2008;111(2):271-80.
180. Valkanova V, Ebmeier KP. Vascular risk factors and depression in later life: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 1 mars 2013;73(5):406-13.
181. Politi P, Brondino N, Emanuele E. Increased proapoptotic serum activity in patients with chronic mood disorders. *Arch Med Res.* févr 2008;39(2):242-5.
182. Bechter K, Reiber H, Herzog S, Fuchs D, Tumani H, Maxeiner HG. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction. *J Psychiatr Res.* avr 2010;44(5):321-30.
183. Hawkins BT, Sykes DB, Miller DS. Rapid, reversible modulation of blood-brain barrier P-glycoprotein transport activity by vascular endothelial growth factor. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 27 janv 2010;30(4):1417-25.
184. de Klerk OL, Bosker FJ, Willemsen ATM, Van Waarde A, Visser AKD, de Jager T, et al. Chronic stress and antidepressant treatment have opposite effects on P-glycoprotein at the blood-brain barrier: an experimental PET study in rats. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* août 2010;24(8):1237-42.
185. Thomas AJ, Perry R, Kalaria RN, Oakley A, McMeekin W, O'Brien JT. Neuropathological evidence for ischemia in the white matter of the dorsolateral prefrontal cortex in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* janv 2003;18(1):7-13.
186. Lekakis J, Ikonomidis I, Papoutsis Z, Moutsatsou P, Nikolaou M, Parissis J, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease the cytokine-induced endothelial adhesion molecule expression, the endothelial adhesiveness to monocytes and the circulating levels of vascular adhesion molecules. *Int J Cardiol.* 4 mars 2010;139(2):150-8.
187. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci.* déc 2017;20(12):1752-60.

188. Najjar S, Pearlman DM, Devinsky O, Najjar A, Zagzag D. Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence. *J Neuroinflammation*. 1 déc 2013;10:142.
189. Rajkowska G, Hughes J, Stockmeier CA, Javier Miguel-Hidalgo J, Maciag D. Coverage of blood vessels by astrocytic endfeet is reduced in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 1 avr 2013;73(7):613-21.
190. Bayard-Burfield L, Alling C, Blennow K, Jönsson S, Träskman-Bendz L. Impairment of the blood-CSF barrier in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 août 1996;6(3):195-9.
191. Falcone T, Fazio V, Lee C, Simon B, Franco K, Marchi N, et al. Serum S100B: A Potential Biomarker for Suicidality in Adolescents? *PLoS ONE* [Internet]. 14 juin 2010 [cité 29 mai 2020];5(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2885416/>
192. Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F, Laborey M, Contrand B, Salmi LR, et al. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Ann Emerg Med*. mars 2012;59(3):209-18.
193. Marchi N, Bazarian JJ, Puvenna V, Janigro M, Ghosh C, Zhong J, et al. Consequences of repeated blood-brain barrier disruption in football players. *PloS One*. 2013;8(3):e56805.
194. Calcagnile O, Holmén A, Chew M, Undén J. S100B levels are affected by older age but not by alcohol intoxication following mild traumatic brain injury. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 6 juill 2013;21:52.
195. Bouvier D, Duret T, Rouzaire P, Jabaudon M, Rouzaire M, Nourrisson C, et al. Preanalytical, analytical, gestational and pediatric aspects of the S100B immuno-assays. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 mai 2016;54(5):833-42.
196. Vogelbaum MA, Masaryk T, Mazzone P, Mekhail T, Fazio V, McCartney S, et al. S100beta as a predictor of brain metastases: brain versus cerebrovascular damage. *Cancer*. 15 août 2005;104(4):817-24.
197. Blyth BJ, Farhavar A, Gee C, Hawthorn B, He H, Nayak A, et al. Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. sept 2009;26(9):1497-507.
198. Steiner J, Schiltz K, Walter M, Wunderlich MT, Keilhoff G, Brisch R, et al. S100B serum levels are closely correlated with body mass index: an important caveat in neuropsychiatric research. *Psychoneuroendocrinology*. févr 2010;35(2):321-4.
199. Ben Abdesselam O, Vally J, Adem C, Foglietti M-J, Beaudoux J-L. Reference Values for Serum S-100B Protein Depend on the Race of Individuals. *Clin Chem*. 1 mai 2003;49(5):836-7.
200. Isaac V, Wu C-Y, Huang C-T, Baune BT, Tseng C-L, McLachlan CS. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts mortality in medical inpatients with multiple chronic conditions. *Medicine (Baltimore)*. juin 2016;95(23):e3832.
201. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 08 2018;84(Pt A):229-36.
202. Çakır U, Tuman TC, Yıldırım O. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Psychiatr Danub*. juin 2015;27(2):180-4.
203. Velasco Á, Rodríguez-Revuelta J, Olié E, Abad I, Fernández-Peláez A, Cazals A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential new peripheral biomarker of suicidal behavior. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* [Internet]. [cité 2 août 2020];63(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315873/>

204. Lynall M-E, Turner L, Bhatti J, Cavanagh J, de Boer P, Mondelli V, et al. Peripheral blood cell immunophenotyping reveals distinct subgroups of inflamed depression [Internet]. *Immunology*; 2019 juill [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/706309>
205. Musselman DL, Marzec U, Davidoff M, Manatunga AK, Gao F, Reemsnyder A, et al. Platelet activation and secretion in patients with major depression, thoracic aortic atherosclerosis, or renal dialysis treatment. *Depress Anxiety*. 2002;15(3):91-101.
206. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry*. oct 1996;153(10):1313-7.
207. Möller HJ. Rating depressed patients: observer- vs self-assessment. *Eur Psychiatry*. 1 mai 2000;15(3):160-72.
208. Ragolsky M, Shimon H, Shalev H, Weizman A, Rubin E. Suicidal thoughts are associated with platelet counts in adolescent inpatients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. févr 2013;23(1):49-53.
209. Miller AH. Depression and immunity: a role for T cells? *Brain Behav Immun*. janv 2010;24(1):1-8.
210. Toben C, Baune BT. An Act of Balance Between Adaptive and Maladaptive Immunity in Depression: a Role for T Lymphocytes. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol*. déc 2015;10(4):595-609.
211. Overgaard NH, Jung J-W, Steptoe RJ, Wells JW. CD4+/CD8+ double-positive T cells: more than just a developmental stage? *J Leukoc Biol*. janv 2015;97(1):31-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Matériel et méthodes du phénotypage lymphocytaire par FACS

Matériel:

- Prélèvement sanguin sur tube EDTA
- Un tube eppendorf 1,5ml avec **80µl** de FcR Blocking buffer.
- 3 tubes de 5 ml à fond rond contenant **2 µl** de chaque anticorps :
 - CD45-VioBlue/CD3-PE/CD14-APC
 - CD3-VioBlue/CD4-PE/CD8-APC
 - CD45-VioBlue/CD19-PE/CD56-APC
- CAL-LYSE Lysing solution (à température ambiante)

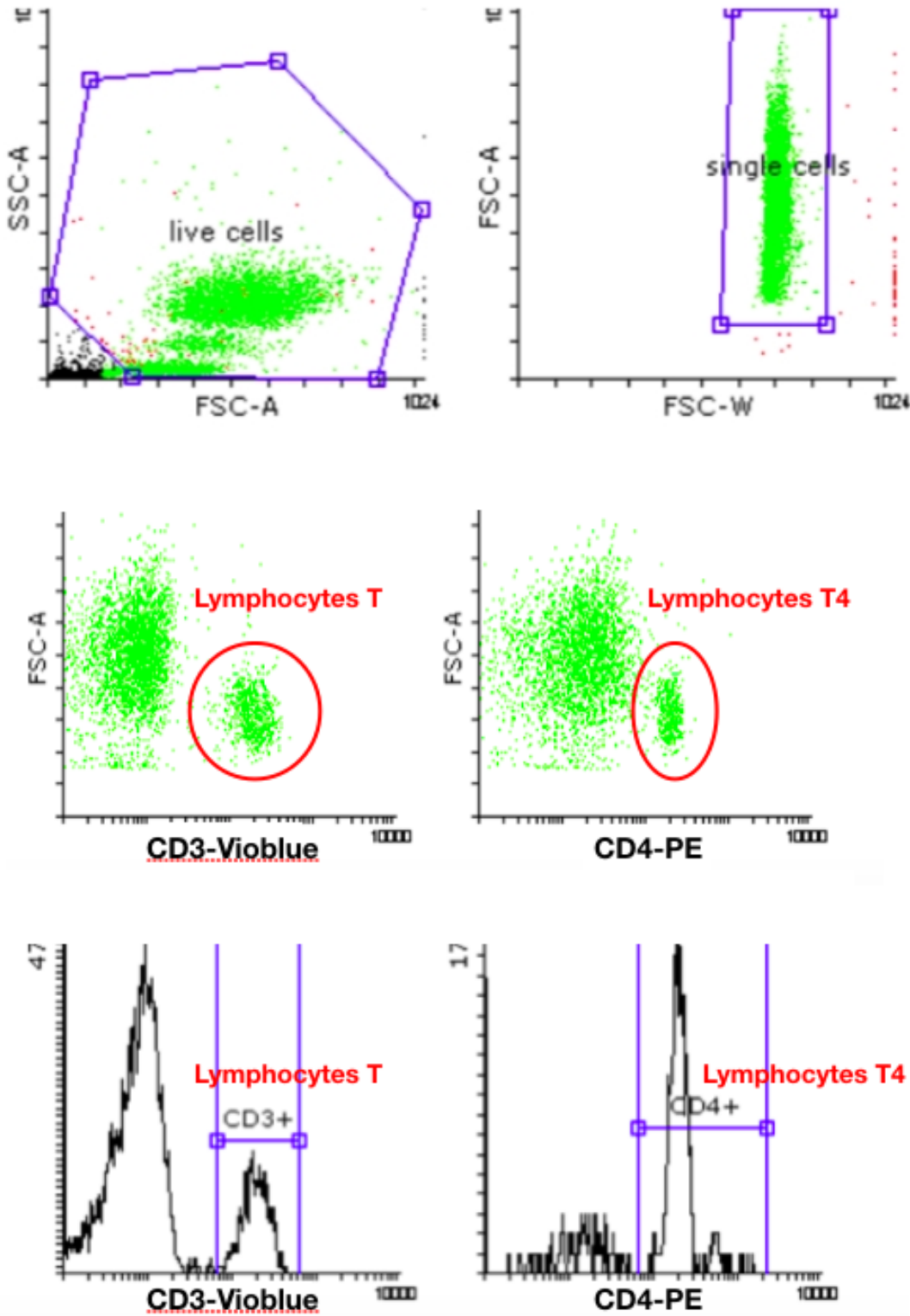
Méthodes :

- Dans le tube 1,5 ml contenant 80 µl de FcR Blocking buffer, ajouter **400µl** de sang frais prélevé sur tube EDTA (bouchon violet). Agiter doucement pendant 15 secondes.
- Récupérer par pipetage inverse **100 µl** de sang de ce tube et mettre dans chacun des deux tubes contenant les anticorps. Agiter doucement pendant 15 secondes..
- Mettre les tubes sur glace dans la glacière et laisser incuber 10 minutes en fermant.
- Ajouter **100 µl** de CAL-LYSE Lysing solution dans chaque tube. Agiter doucement pendant 15 secondes.
- Incuber 10 minutes à température ambiante à l'abri de la lumière.
- Ajouter **1 ml** d'eau stérile ultra pure à température ambiante.
- Incuber 5 minutes à température ambiante à l'abri de la lumière.

Les échantillons peuvent être lus immédiatement ou conservés au frigo à 4°C pour être lus l'après-midi ou le lendemain.

Les données seront exploitées grâce au logiciel Flowing Software 2.4.1

Annexe 2 : Exemple de tri cellulaire (lymphocytes T CD3+, lymphocytes T helper CD3+CD4+) par FACS chez un sujet du groupe primo-suicidant



Annexe 3 : Matériel et méthodes d'extraction et congélation des leucocytes

Matériel :

- Prélèvement sanguin sur tube CPT
- 2 tubes falcon 15mL
- Phosphate buffered saline (PBS)
- DMSO (10%) + sérum de veau fœtal (90%) dans 2 cryotubes annotés avec le code patient et la date.

Méthodes :

- Centrifuger les tubes CPT à **1500 g pendant 15 minutes** (20°C, accélération max, décélération 7).
- Récupérer la fraction au-dessus du gel séparateur (plasma + leucocytes) de chaque CPT et transférer dans deux tubes falcon 15 ml.
- Rajouter du PBS dans chaque tube jusqu'à 13 ml.
- Centrifuger à **300g pendant 15 minutes**.
- Retirer le surnageant.
- Rajouter du PBS dans chaque tube jusqu'à 13 ml, et suspendre le culot cellulaire.
- Centrifuger à **300g pendant 10 minutes**.
- Retirer le surnageant.
- Pour chaque tube, rajouter le 90%SVF+10%DMSO et mettre dans le cryotube.
- Placer dans la boîte à congélation lente, puis laisser au congélateur -80°C au moins 24h.
- Le lendemain, transférer les cryotubes ainsi congelés en azote liquide.

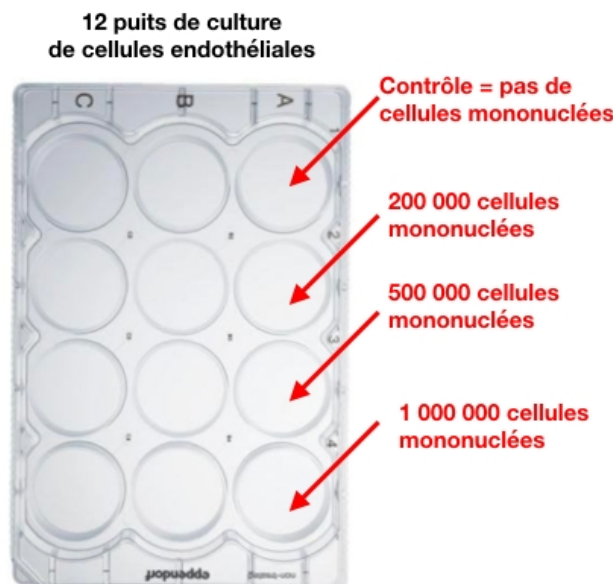
Annexe 4 : Matériel et méthodes de l'analyse des modifications structurales de la BHE, *in vitro*

Matériel :

- Culture de cellules endothéliales, issues d'autopsies de cerveau humain sans pathologie du système nerveux central (Sciencell Research Laboratories). Ces cellules endothéliales seront intégrées dans 12 puits de culture (500 000 cellules par puit).
- Leucocytes des sujets extraits sur sang frais et congelés.

Méthodes :

- Dans chaque puit, les cellules leucocytaires prélevées sur les sujets seront ajoutées à des concentrations différentes, afin de pouvoir observer un éventuel effet-dose :



- Puis, les analyses *in vitro* suivantes seront effectuées :
 - ✓ Etude de la mort cellulaire (nombre de cellules/mm²; % condensation de la chromatine par marquage DAPI).
 - ✓ Etude du changement structural des cellules (quantification des filaments d'actine par marquage phalloïdine).
 - ✓ Et si possible, étude du niveau d'expression cellulaire (par qPCR et Westernblot) des protéines des jonctions serrées (ZO1, CLDN5), NF-kB et des marqueurs d'apoptose (caspase-3, clivage de PARP).

Les expérimentations seront répétées 5 fois, à trois temps différents (6, 24 et 72h).

Annexe 5 :

Tableau 1: Description des variables cliniques et biologiques mesurées chez les 29 sujets déprimés (moyennes et écarts types)

Variables	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>
Variables cliniques		
Age (ans)	35,52	11,86
IMC (kg/m ²)	23,45	4,06
Hétéro-questionnaires		
IDSC-30	35,48	10,21
IDSC-30 item IS	1,62	1,24
CSSRS	22	14,95
Auto-questionnaires		
BDI	17,28	8,13
BDI item IS	0,72	0,92
EVA morale actuelle	4,48	2,61
EVA morale 15 jours	14,72	3,32
EVA physique actuelle	2,62	3,01
EVA physique 15 jours	8	6,23
CTQ	49,69	19,7
ESUL	46,35	12,11
Variables biologiques		
CRP (mg/l)	1,21	1,27
Numération formule sanguine		
Plaquettes (10 ⁹ /l)	254,93	57,63
Leucocytes (10 ⁹ /l)	7,65	2,01
PNN (10 ⁹ /l)	4,94	1,72
PNE (10 ⁹ /l)	0,15	0,11
PNB (10 ⁹ /l)	0,056	0,017
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	2	0,55
Monocytes (10 ⁹ /l)	0,51	0,13
PNN/lymphocytes	2,58	0,92
Monocytes/lymphocytes	0,27	0,08
Plaquettes/lymphocytes	135,8	38
Phénotypage lymphocytaire		
Lymphocytes T (CD3+) (%)	17,53	5,55
Monocytes (CD14+) (%)	5,48	1,85
Lymphocytes T helper (CD4+) (%)	62,46	9,94
Lymphocytes T killer (CD8+) (%)	28,87	7,9
Rapport CD4+/CD8+	2,48	1,38

Annexe 6 :

Tableau 4: comparaison des marqueurs inflammatoires entre le groupe primo-suicidants et témoins affectifs

Variables	Groupes patients		P-value
	<i>Primosuicidants</i>	<i>Témoins affectifs</i>	
	<i>N= 10</i>	<i>N= 19</i>	
	<i>Moyenne (sd)</i>	<i>Moyenne (sd)</i>	
CRP (mg/l)	1,36 (1,01)	1,13 (1,37)	0,65
<i>Numération formule sanguine</i>			
Plaquettes (10 ⁹ /l)	262,1 (57)	251,2 (59,2)	0,64
Leucocytes (10 ⁹ /l)	8,11 (1,91)	7,39 (2,07)	0,37
PNN (10 ⁹ /l)	5,15 (1,78)	4,83 (1,73)	0,65
PNE (10 ⁹ /l)	0,17 (0,16)	0,15 (0,08)	0,68
PNB (10 ⁹ /l)	0,06 (0,02)	0,06 (0,02)	0,95
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	2,22 (0,60)	1,87 (0,50)	0,11
Monocytes (10 ⁹ /l)	0,53 (0,13)	0,49 (0,13)	0,52
PNN/lymphocytes	2,44 (1,01)	2,66 (0,89)	0,55
Monocytes/lymphocytes	0,25 (0,09)	0,27 (0,07)	0,48
Plaquettes/lymphocytes	121,8 (27,2)	143,6 (42,9)	0,16
<i>Phénotypage lymphocytaire</i>			
Lymphocytes T (CD3+) (%)	17,24 (4,73)	17,68 (6,05)	0,84
Monocytes (CD14+) (%)	5,56 (2,18)	5,43 (1,69)	0,87
Lymphocytes T helper (CD4+) (%)	60,59 (12,56)	63,45 (8,48)	0,47
Lymphocytes T killer (CD8+) (%)	30,05 (7,31)	28,24 (8,32)	0,57
Lymphocytes CD4+CD8+ (%)	0,27 (0,16)	0,47 (0,68)	0,36
Rapport CD4+/CD8+	2,18 (0,80)	2,64 (1,60)	0,41

Annexe 7 :

*Tableau 7: Comparaison des marqueurs inflammatoires entre les sujets **avec** ou **sans** douleur morale actuelle, parmi les 29 sujets déprimés*

<i>Variables</i>	EVA morale actuelle		<i>P-value</i>
	<i>Non</i> <i>(EVA ≤ 5)</i>	<i>Oui</i> <i>(EVA >5)</i>	
	<i>N= 19</i> <i>Moyenne (sd)</i>	<i>N= 10</i> <i>Moyenne (sd)</i>	
CRP (mg/l)	1,13 (1,46)	1,36 (0,84)	0,65
<i>Numération formule sanguine</i>			
Plaquettes (10 ⁹ /l)	249,2 (55,1)	265,8 (63,7)	0,47
Leucocytes (10 ⁹ /l)	7,64 (2,19)	7,68 (1,75)	0,96
PNN (10 ⁹ /l)	5,06 (1,88)	4,72 (1,46)	0,62
PNE (10 ⁹ /l)	0,13 (0,06)	0,19 (0,17)	0,19
PNB (10 ⁹ /l)	0,05 (0,02)	0,06 (0,02)	0,23
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	1,91 (0,50)	2,15 (0,65)	0,27
Monocytes (10 ⁹ /l)	0,48 (0,11)	0,55 (0,15)	0,16
PNN/lymphocytes	2,73 (0,96)	2,31 (0,82)	0,24
Monocytes/lymphocytes	0,26 (0,07)	0,27 (0,09)	0,78
Plaquettes/lymphocytes	139,3 (40,1)	129,6 (38,2)	0,54
<i>Phénotypage lymphocytaire</i>			
Lymphocytes T (CD3+) (%)	16,98 (5,10)	18,58 (6,46)	0,47
Monocytes (CD14+) (%)	4,30 (1,50)	5,83 (2,45)	0,49
Lymphocytes T helper (CD4+) (%)	61,99 (9,89)	63,36 (10,51)	0,73
Lymphocytes T killer (CD8+) (%)	29,35 (7,55)	27,94 (8,87)	0,66
Lymphocytes T CD4+CD8+ (%)	0,29 (0,23)	0,61 (0,90)	0,15
Rapport CD4+/CD8+	2,31 (0,86)	2,80 (2,06)	0,38

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RÉSUMÉ

Introduction : Depuis plusieurs années, l'hypothèse inflammatoire est mise à l'honneur, permettant d'affirmer qu'une inflammation de bas grade participe à l'apparition d'un processus suicidaire, indépendamment des pathologies psychiatriques associées. La barrière hémato-encéphalique (BHE), entité indispensable au maintien de l'homéostasie cérébrale, régule drastiquement le dialogue cerveau-périphérie. Or, en condition pro-inflammatoire, cette fonction barrière est altérée, entraînant l'entretien et la fuite de marqueurs inflammatoires. Ainsi, nous pouvons formuler l'hypothèse qu'une perméabilité de la BHE est impliquée dans la physiopathologie propre aux conduites suicidaires.

Méthodes : Trois groupes de sujets ont été recrutés : un groupe « primo-suicidants » ayant réalisé une tentative de suicide (TS) récente, un groupe « témoins affectifs » ayant un diagnostic de dépression sans antécédent de TS, et un groupe « témoins sains » sans pathologie psychiatrique. Un prélèvement sanguin permettra de mesurer le taux de protéine S100B, véritable reflet de la perméabilité de la BHE. À cela s'ajoute le dosage des différents marqueurs inflammatoires cellulaires, dont un phénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux.

Résultats : 38 sujets ont été inclus dans l'étude ; dont 10 « primo-suicidants », 19 « témoins affectifs » et 9 « témoins sains ». Des contraintes organisationnelles ont retardé l'obtention du taux de protéine S100B périphérique. Cependant, nos résultats préliminaires ont permis d'identifier une augmentation de cellules inflammatoires (leucocytes, polynucléaires neutrophiles (PNN), plaquettes, rapport PNN/lymphocytes) dans le groupe de sujets déprimés comparativement aux sujets sains. Une association entre ces marqueurs et différents facteurs de vulnérabilité suicidaire (tels que la douleur psychologique et le sentiment de solitude) a également été démontrée. De façon intéressante, le phénotypage lymphocytaire a mis en évidence une diminution globale des lymphocytes T, associée à une augmentation concomitante de leur sous-type double positif CD4+CD8+ chez les sujets déprimés.

Conclusion : Cette étude suggère l'existence d'un lien entre inflammation cellulaire, dépression et suicidalité. La poursuite du projet est nécessaire pour étayer le rôle de la barrière hémato-encéphalique dans les conduites suicidaires.

Mots clés : inflammation, barrière hémato-encéphalique, tentative de suicide, dépression, biomarqueurs, protéine S100B, leucocytes, lymphocytes T, cytométrie en flux