

Dangerosity in schizophrenia, what clinico-immunological aspects?

dangerosité dans la schizophrénie, quels aspects clinico-immunologiques ?

E.S. Mezoued^{1*}, C. Otmanetelba¹, A. Bezari¹, N. Zaabat², S. Metatla², S. Djaafri¹, N. Houhat¹, N. Attal², S. Salah³, M. A. Bencharif^{1*}, R. Tamouza⁴

1: EHS Frantz Fanon, Blida, Algérie.

2: Département d'immunologie, Institut Pasteur d'Algérie.

3: Service d'immunologie, CHU Mustapha, Algérie.

4: Pôle de psychiatrie et addictologie et Inserm U955, E15, HU Henri Mondor, Créteil, France.

*MES et BMA ont contribué de manière équivalente et sont co-auteurs premiers

ABSTRACT

Patients suffering from schizophrenia are on the front line of pathological pathways when they represent only 3.6 to 10% of homicide perpetrators, possibly due to the stigma of the dangerousness of mental disorders. Beyond the classic clinical reading, psychiatry has recently been enriched with an immuno-biological component at the origin of new physiopathological concepts. In this context, the link between inflammation and schizophrenia is now demonstrated by the description of dysfunctions affecting all stages of immune responses. We were interested in the potential links between the "dangerousness" nature of the active schizophrenic and their inflammatory and autoimmune status.

METHODOLOGY

44 schizophrenics perpetrators of intentional homicides were included according to the DSM IVR criteria and assessed with the PANSS, dangerousness (HCR 20), and insight (Q8) scales at the level of the forensic psychiatry service of the 'EHS Frantz Fanon de Blida. Immuno-inflammatory status (CRP), anti-nuclear autoantibody (ANA), anti-phospholipids (ACL and, B2gp1) and specific autoantibodies of the digestive barrier (AGA, tTG, DPG) were determined at the level of the department. of immunology from the Pasteur Institute of Algiers and the Mustapha University Hospital of Algiers.

RESULTS

The mean age of the patients was 41 years. In 71% of cases, impulsiveness was found as a character trait as well as previous violent physical and verbal behavior. Addiction is present in 84% of cases and 7% are taken into account under the influence of the poison. 94% of patients had a paranoid form with a duration of untreated psychosis greater than 12 months in 66% of cases. Immunologically 35.7% of patients had elevated CRP levels (> 5 mg / l), 14% of autoantibodies typical of celiac disease (AGA, tTG, DPG), 18% of antibodies anti-phospholipids (ACL, B2gp1) and 14% of anti-nucleus antibodies. The 18 patients with autoantibodies show overall higher PANS scores with a maximum in the presence of 3 autoantibodies. These patients also show a very poor response to treatment.

CONCLUSION

In this preliminary work, we show that a significant proportion of SZ homicidal patients present with an inflammatory and / or autoimmune type immune abnormality. In addition, the specificities of auto-Ab make it possible to evoke the involvement of the microbiota and / or the endothelial cell, two targets associated with SZ. We do not find any correlation with dangerousness / acting out, probably due to the small number studied. The extension to a larger cohort and the integration of the evaluation of other biological parameters could make it possible to better define the clinical-biological contours of the passage to the act and to understand the physiopathological bases.

KEYWORDS : Schizophrenia, dangerousness, intentional homicide, impulsivity, inflammation, autoimmunity, microbiota.

RESUME

Les patients souffrant de schizophrénie se trouvent en première ligne des passages à l'acte pathologique alors qu'ils ne représentent que 3.6 à 10 % des auteurs d'homicides, possiblement en raison de la stigmatisation de la dangerosité des troubles mentaux. Au-delà de la lecture clinique classique, la psychiatrie s'est récemment enrichie d'une composante immuno-biologique à l'origine de nouveaux concepts physiopathologiques. Dans ce contexte, le lien entre inflammation et schizophrénie est maintenant démontré par la

description de dysfonctionnements affectant toutes les étapes des réponses immunitaires.

Nous nous sommes intéressés aux liens potentiels entre le caractère de « dangerosité » du schizophrène passant à l'acte et son statut inflammatoire et auto-immun.

MÉTHODOLOGIE

44 schizophrènes auteurs d'homicides volontaires ont été inclus selon les critères du DSM IVR et évalués avec des échelles de PANSS, de dangerosité (HCR 20), et d'insight (Q8) au niveau service de psychiatrie médico-légal de l'EHS Frantz Fanon de Blida. Les statuts immuno-inflammatoires (CRP), auto-anticorps anti-nucléaires (AAN), anti-phospholipides (ACL et, B2gp1) et auto-anticorps spécifiques de la barrière digestive (AGA,tTG,DPG) ont été déterminés au niveau du département d'immunologie de l'institut pasteur d'Alger et du CHU Mustapha d'Alger.

RÉSULTATS

L'âge moyen des patients était de 41 ans. Dans 71% des cas on a retrouvé l'impulsivité comme trait de caractère ainsi que des comportements violents physiques et verbaux antérieurs. L'addiction est présente dans 84% des cas et 7% sont passés à l'acte sous l'effet de toxique. 94% des patients avaient une forme paranoïde avec une durée de psychose non traitée supérieure à 12 mois dans 66% des cas.

Sur le plan immunologique 35,7% des patients avaient des taux de CRP élevés (> 5 mg/l), 14% des auto-anticorps typiques de la maladie cœliaque (AGA,tTG,DPG),18% des anticorps anti-phospholipide s(ACL,B2gp1) et 14% des d'anticorps anti-noyaux. Les 18 patients ayant des auto-anticorps présentent des scores de PANS globalement plus élevés avec un maximum en présence de 3 auto-anticorps. Ces patients présentent aussi une très mauvaise réponse aux traitements.

CONCLUSION

Dans ce travail préliminaire, nous montrons qu'une proportion importante de patients SZ auteurs d'homicide présente une anomalie immunitaire de type inflammatoire et/ou auto-immune. De plus les spécificités des auto-Ac permettent d'évoquer l'implication du microbiote et/ou de la cellule endothéliale, deux cibles associées à la SZ. Nous ne retrouvons pas de corrélation avec la dangerosité/passage à l'acte, probablement en raison du petit effectif étudié. L'extension à une cohorte plus importante et l'intégration de l'évaluation d'autres paramètres biologiques pourraient permettre de mieux cerner les contours clinico-biologiques du passage à l'acte et d'en comprendre les bases physiopathologiques.

INTRODUCTION

La dangerosité en psychiatrie est un fait avéré mais assez peu documenté sur les aspects étiopathogéniques. Les patients souffrant de schizophrénie se trouvent en première ligne des passages à l'acte pathologique. Bien qu'ils ne représentent qu'une faible proportion des auteurs d'homicides dans la population générale, 3.6 à 10 %, ce sont les plus médiatisés, possiblement en raison de la stigmatisation des troubles mentaux considérés comme étant d'essence dangereux. De nombreuses descriptions cliniques ont tenté d'analyser ce caractère de dangerosité chez ces patients, c'est ainsi que des facteurs de risques ont été identifiés, certains, généraux d'ordre sociodémographiques et biographiques et d'autres liés à la diversité interindividuelle des patients ou à la pathologie en elle-même^{1,2}.

Au-delà de la lecture clinique classique, la psychiatrie s'est récemment enrichie d'une composante immunobiologique à l'origine de nouveaux

concepts physiopathologiques. Dans ce contexte, le lien entre inflammation et schizophrénie est maintenant démontré par la description de dysfonctionnements affectant toutes les étapes des réponses immunitaires [3-5].

Un continuum d'interactions complexes entre facteurs immuno-génétiques et stress environnementaux au cours de fenêtres neuro-développementales critiques est actuellement admis comme schéma intégratif du développement de ces troubles. Ainsi une inefficacité génétiquement déterminée des réponses anti-infectieuses serait à l'origine d'une inflammation de bas grade qui par suite, au fur et à mesure d'événements stressants, serait à l'origine de phénomènes d'inflammation chronique, d'auto-immunité, de perturbation de l'axe intestin-cerveau et au final de processus délétères au niveau central [6-15]. Si aujourd'hui ces données sont largement étudiées et pour certaines démontrées, qu'en est-il alors des liens potentiels entre le caractère de "dangerosité" du patient souffrant de schizophrénie passant à l'acte et son statut inflammatoire et auto-immun ?

La sérotonine, le cholestérol et le cortisol [16-20] ont été largement décrits dans le passage à l'acte violent en population générale mais très peu chez les patients violents souffrant de schizophrénie. Des liens sont pourtant existants entre ces paramètres et l'inflammation. En effet, l'axe hypothalamo-hypophysaire, les acides gras polyinsaturés [21], l'oxyde nitrique [22], le système glutamatergique [23], pourraient être de nouvelles voies de recherche communes entre inflammation et dangerosité dans la schizophrénie.

C'est en soulevant cette hypothèse, de lien entre inflammation et dangerosité, que nous avons entamé ce travail, qui se veut préliminaire à d'autres études plus approfondies.

MATERIELS ET METHODES

L'étude a inclus quarante-quatre patients du service de psychiatrie légale de l'EHS Frantz Fanon de Blida diagnostiqués schizophrènes selon les critères du DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV text revision), auteurs d'homicides volontaires et évalués avec l'échelle des symptômes positifs et négatifs ou PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale), l'échelle de dangerosité HCR-20 et l'échelle d'insight Q8.

Les statuts inflammatoires ont été évalués en dosant la concentration sérique de la C-réactive protéine (CRP) tandis que l'analyse du/des profil(s) auto-immun(s) a été réalisée par la recherche des auto-anticorps suivants : auto-anticorps (Auto-AC) anti-nucléaires (AAN), les Auto-Acanti-phospholipides (anti-cardiolipine, anti- β 2-glycoprotéine1) (ACL et B2gpl) et les Auto-AC spécifiques de la barrière digestive, les anti-gliadine (AGA), les anti-transglutaminase tissulaire (tTG) et les anti-peptides de gliadine déamidée (DPG). L'ensemble de ces déterminations a eu lieu au sein du département d'immunologie de l'Institut Pasteur d'Alger et du service d'immunologie de l'hôpital Mustapha d'Alger.

Les anticorps anti-nucléaires (ANN), ont été recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur frottis de cellules HEp2. Une identification de 14 cibles antigéniques spécifiques d'AAN a été réalisée (ADN natif, TRIM21, SSA 60, SSB, Sm-RNP, U1-RNP, Scl-70, Jo-1, Ribo-P, CENP-B, Histones, PCNA, Pm-SCL, U1-RNP). Le dosage des Auto-Ac effectués ont été ceux des anti-phospholipides (APL) (IgG/IgM anti-cardiolipine (aCL), IgG/IgM anti- β 2-glycoprotéine1 (anti- β 2-GP1), et IgG/IgM anti-prothrombine), des IgA anti-transglutaminase tissulaire, des IgA anti-peptides de gliadine déamidée et des IgA anti-gliadine.

RESULTATS

Sur le plan sociodémographique, les patients schizophrènes ayant commis un homicide volontaire ont une moyenne d'âge de 41 ans (*Fig. 1a*). Ils sont essentiellement de sexe masculin (41 Hommes pour 03 Femmes) (*Fig. 1b*). Sur le plan clinique 94% d'entre eux présentent une forme paranoïde de schizophrénie (*Fig. 2a*) et 66% ont eu une durée de psychose non traitée de plus d'une année (*Fig. 2b*). Il est à noter qu'une addiction est présente dans 84% des cas (*Fig. 3a*) et seulement 7% des patients de notre population sont passés à l'acte sous l'effet de toxiques (*Fig. 3b*).

Des traits d'impulsivité sont retrouvés chez 71% des patients ainsi que des antécédents de violences, physiques dans 56,8% des cas et verbales dans 11,7% des cas (*Fig. 4a/4b*).

Sur le plan immunobiologique à l'inclusion, 35,7% des patients avaient une CRP supérieure à 5 mg/l (*Fig. 5a*) et 45% des patients (n=18) ont été retrouvés positifs pour au moins un auto-anticorps (AAN). Parmi eux, 08 patients (18% de la population d'étude) ont présenté des auto-Ac impliqués dans les syndromes des phospholipides (ACL et B2gpl), tandis que 06 patients (14% de la population d'étude) ont été retrouvés positifs pour les anticorps anti-nucléaires qui en général sont évocateurs de maladies de système (connectivités). Enfin, 06 patients (14% de la population d'étude) avaient des auto-Ac (AGA, tTG, DPG) habituellement retrouvés dans les syndromes digestifs de malabsorption (maladie cœliaque) (*Fig. 5b*).

L'analyse des corrélations clinico-biologiques possibles montre que la présence des auto-Ac chez les 18 patients, avec au moins un anticorps, est positivement corrélée aux scores de PANSS. En effet, les 18 patients ayant des

auto-anticorps présentent des scores de PANSS élevés par rapport à ceux sans, avec une moyenne de 98 et un maximum de 132 en présence de 3 auto-anticorps. Ces patients présentent aussi de très mauvaises réponses aux traitements.

Par contre nous ne retrouvons aucune corrélation entre les données d'auto-immunité et celles de l'échelle de dangerosité HCR-20 et de l'insight Q8. Enfin, nous n'observons pas de corrélations entre les taux sériques de CRP et les échelles cliniques utilisées.

DISCUSSION

L'agressivité dans la schizophrénie est une composante multifactorielle. Par conséquent, les tentatives d'analyse utilisant une approche unique sont vouées à l'échec. Seule une démarche holistique/globale pourrait en permettre la compréhension.

Sur le plan des caractéristiques cliniques de notre cohorte, nous observons des similitudes avec celles rapportées dans deux études évaluant des patients maghrébins, du Maroc et de la Tunisie (*tab.1*) [24, 25]. Ceci peut s'expliquer par les aspects communs anthropo-ethnique et culturel ainsi qu'en termes de contraintes environnementales.

La plupart des études internationales, hors maghrébines, rapportent également le sexe masculin comme facteur de risque de violence chez les patients présentant un trouble mental [26, 27].

La moyenne d'âge semble plus importante en population maghrébine, alors qu'elle varie ailleurs entre 30 et 31,7 ans [27, 28].

L'impulsivité semble aussi être un dénominateur commun à toutes les populations étudiées. Certains auteurs la lient à un trouble de la personnalité antérieur à type de personnalités limites et antisociales [29, 30]. Des études récentes, suggèrent quant à elles, l'implication des voies sérotoninergiques et des circuits neuronaux impliquant l'amygdale, le cortex préfrontal et le striatum, dans l'acte impulsif et violent chez les patients souffrant de Schizophrénie [29, 30].

Toutes les études s'accordent à dire que l'abus ou la dépendance aux substances psycho-actives, en particulier l'alcool, augmenterait le risque de passage à l'acte criminel chez les patients souffrant de schizophrénie [33-38].

En ce qui concerne le passage à l'acte sous l'effet de toxiques, il serait moins fréquent chez les patients souffrant de schizophrénie par rapport aux patients souffrants d'autres pathologies mentales ou ceux de la population générale. L'alcool se trouvant en chef de file dans les homicides sous toxiques dans les populations occidentales. Pour Meehan et col [39], les auteurs d'homicides souffrant de schizophrénie sont, de manière significative, moins souvent alcoolisés que les non-schizophrènes (25% VS 47%, p<0,001). Ils observent aussi une prise de drogue peu de temps avant le meurtre chez 8% des schizophrènes auteurs d'homicide.

Pour Richard-Devantoy et col également, une proportion moins importante de passage à l'acte sous alcoolisation (38.5%) est retrouvée chez les patients souffrant de schizophrénie [40].

Dans notre cohorte, seulement 7% sont passés à l'acte sous l'effet de toxiques. Ce qui peut être expliqué par les différences culturelles, comme cela peut être dû à une difficulté à divulguer ces conduites pour les patients, par crainte d'un jugement ou d'une éventuelle conséquence sur la décision juridique de placement.

Toutes les données de la littérature s'accordent à dire que le sous-type paranoïde présente le risque de violence le plus élevé [26, 35].

L'effet direct d'une longue durée de psychose non traitée sur l'augmentation du risque de violence, reste controversé. Certains auteurs y voient plutôt un effet indirect, qui serait lié à la pérennisation de symptômes psychotiques positifs et d'un allongement de la période du premier épisode psychotique qui est la période la plus à risque de passage à l'acte violent chez le patient schizophrène. La méta-analyse de Large et Nielssen en 2010 [41], étudiant les faits de violence au cours d'un premier épisode psychotique, y retrouve une plus longue durée de psychose non traitée chez les auteurs d'actes violents.

Sur un plan biologique et inflammatoire nos résultats, concordants avec ceux de la littérature, confirment la notion d'inflammation chronique observée dans un tiers des cas de schizophrénie [42, 43].

Nous observons aussi des stigmates de perturbations du tractus digestif ce qui est évocateur de perturbations de l'axe intestin-cerveau [44-48]. En effet l'association entre schizophrénie et anticorps anti-gliadine et transglutaminases, marqueurs de la maladie cœliaque, a été récemment confirmée par une méta-analyse [49]. Dans cette étude la prévalence des anticorps anti-gliadine était 3 à 4 fois plus élevée chez les patients souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale.

Une réduction des symptômes voire des remissions complètes, ont été observés chez bon nombre de patients, présentant ces auto-Ac, après instauration d'un régime sans gluten [50]. C'est ce que nous espérons voir chez nos patients. En effet, parmi les patients qui présentaient des auto-anticorps de type maladie cœliaque, un seul était connu sous régime.

CONCLUSION

Cette étude retrouve une proportion non-négligeable de patients Schizophrènes auteurs d'homicide présentant une anomalie immunitaire de type inflammatoire et/ou auto-immune. De plus les spécificités des auto-Ac observés permettent d'évoquer l'implication du microbiote et/ou de la cellule endothéliale, deux cibles associées à la schizophrénie. Nous ne retrouvons pas de corrélation entre dangerosité trait et inflammation. La confirmation demanderait une extension de l'effectif d'étude.

L'extension à une cohorte plus importante et l'intégration de l'évaluation d'autres paramètres biologiques pourraient permettre de mieux cerner les contours clinico-biologiques du passage à l'acte et d'en comprendre les bases physiopathologiques.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun auteur ne déclare de conflits d'intérêts.

REMERCIEMENTS

Nous remercions avant tout nos patients pour leur participation et leur patience. Un grand merci à nos infirmiers dévoués et bénévoles, Mr Sidi Moussa Mourad, Mr Brahim Abdel-Djalil, Mr Benyaala Houcine et Mlle Tounsi Nadjet. Ainsi qu'aux résidents ayants apportés leur aide, particulièrement le Dr Ziriri Nadjat, le Dr Boudjeltia Fatma, le Dr Nouas Kenza, le Dr Ferdjani Sara, le Dr Souas Ayoub, le Dr Mimouni Sihem, le Dr Ould-kara Amel, sans oublier tous les autres.

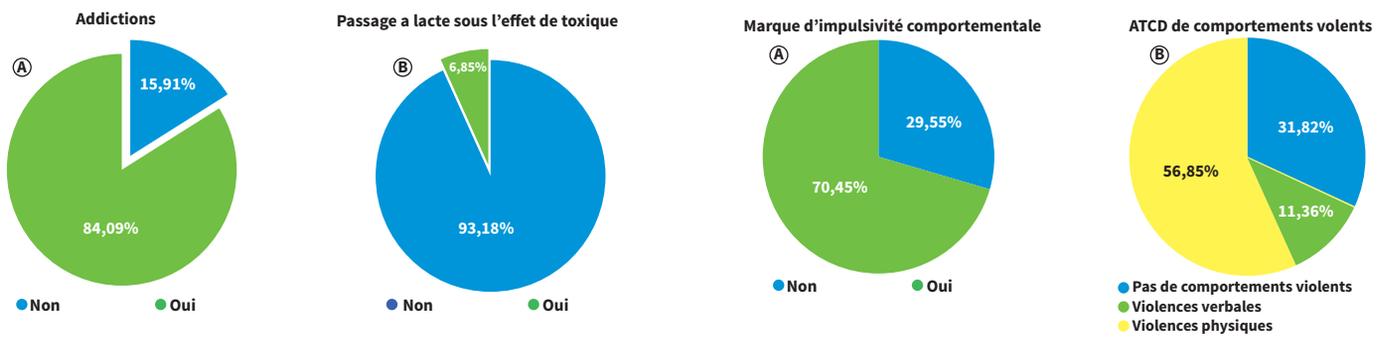
RÔLE DES AUTEURS

MES et BMA ont participé au design de l'étude et au recrutement des malades. OC, BA, DS et HN ont participé au recrutement des malades. AN, BM, AN et SSS ont contribué aux expérimentations immunobiologiques. MES a rédigé le manuscrit et BMA, SSS et TR ont contribué à l'écriture et à la relecture critiques des différentes versions. BMA et TR ont dirigé le travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. Millaud, F. and J.-L. Dubreucq. Evaluation de la dangerosité du malade mental psychotique: Introduction. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2005. Elsevier.
2. Vandamme, M.-J. Schizophrénie et violence: facteurs cliniques, infracliniques et sociaux. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2009. Elsevier.
3. Hong, H., B.S. Kim, and H.-I.J.I.n.j. Im. Pathophysiological role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. 2016. 20(Suppl 1): p. S2.
4. Mokhtari, R., H.M.J.J.o.c. Lachman, and c. immunology, The major histocompatibility complex (MHC) in schizophrenia: a review. 2016. 7(6).
5. Leboyer, M., et al., Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? 2016. 233(9): p. 1651-1660.
6. Feigenson, K.A., et al., Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. 2014. 38: p. 72-93.
7. Khanzada, N.S., M.G. Butler, and A.M.J.I.j.o.m.s. Manzano, GeneAnalytics pathway analysis and genetic overlap among autism spectrum disorder, bipolar disorder and schizophrenia. 2017. 18(3): p. 527.
8. Debnath, M., et al., The MHC/HLA Gene Complex in Major Psychiatric Disorders: Emerging Roles and Implications. 2018. 5: p. 179-188.
9. Leboyer, M., et al., Human endogenous retrovirus type W (HERV-W) in schizophrenia: a new avenue of research at the gene-environment interface. 2013. 14(2): p. 80-90.
10. Hamdani, N., et al., Immunoglobulin sub-class distribution in bipolar disorder and schizophrenia: potential relationship with latent *Toxoplasma Gondii* infection. 2018. 18(1): p. 239.
11. Barron, H., et al., Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk. 2017. 18(3): p. 651.
12. Carlsson, A., et al., Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. 2001. 41(1): p. 237-260.
13. Kegeles, L.S., et al., Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. 2000. 48(7): p. 627-640.
14. Ellul, P. and G.J.L.i.p. Fond, Focus sur la schizophrénie: infections, auto-immunité et dysbiose intestinale. 2016. 93(10): p. 797-802.
15. Niebuhr, D.W., et al., Association between bovine casein antibody and new onset schizophrenia among US military personnel. 2011. 128(1-3): p. 51-55.
16. Van Goozen, S.H. and G. Fairchild, How can the study of biological processes help design New interventions for children with severe antisocial behavior? Development and psychopathology, 2008. 20(3): p. 941-973.
17. Hamon, M., S. Bourgoin, and P. Martin, Neurobiologie de l'impulsivité, de l'agressivité et de la violence. *Lettre Psychiatr*, 2008. 4: p. 91-102.

18. Alvarez, J.-C., et al., Low serum cholesterol in violent but not in non-violent suicide attempters. *Psychiatry research*, 2000. 95(2): p. 103-108.
19. Kaplan, J.R., et al., Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosomatic Medicine*, 1994. 56(6): p. 479-484.
20. Golomb, B.A., T. Kane, and J.E. Dimsdale, Severe irritability associated with statin cholesterol lowering drugs. *Qjm*, 2004. 97(4): p. 229-235.
21. Chen, X., et al., Dysregulation of amino acids and lipids metabolism in schizophrenia with violence. *BMC psychiatry*, 2020. 20(1): p. 1-11.
22. O'Leary, A., et al., Nitric oxide synthase genotype interacts with stressful life events to increase aggression in male subjects in a population-representative sample. *European Neuropsychopharmacology*, 2020. 30: p. 56-65.
23. Calabrese, V., et al., Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007. 8(10): p. 766-775.
24. Kachouchi, A., et al., Facteurs de risque de passage à l'acte d'homicide chez des patients marocains de schizophrénie. *L'Encéphale*, 2018. 44(5): p. 409-414.
25. Bouhlef, S., et al., Les facteurs liés aux actes d'homicide chez les patients tunisiens atteints de schizophrénie. *L'Évolution Psychiatrique*, 2014. 79(4): p. 611-618.
26. Erb, M., et al., Homicide and schizophrenia: maybe treatment does have a preventive effect. 2001. 11(1): p. 6-26.
27. Hodgins, S., et al., Mental disorder and crime: evidence from a Danish birth cohort. *Archives of general psychiatry*, 1996. 53(6): p. 489-496.
28. Richard-Devantoy, S., et al. Homicide et schizophrénie: à propos de 14 cas de schizophrénie issus d'une série de 210 dossiers d'expertises psychiatriques pénales pour homicide. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2009. Elsevier.
29. Hodgins, S., G. Côté, and J. Toupin, Major mental disorder and crime: an etiological hypothesis, in *Psychopathy: Theory, research and implications for society*. 1998, Springer. p. 231-256.
30. Millaud, F. and J. Dubreucq. Dangerousness evaluation of psychotic patient-Introduction. in *ANNALES MEDICO-PSYCHOLOGIQUES*. 2005. MASSON EDITEUR 21 STREET CAMILLE DESMOULINS, ISSY, 92789 MOULINEAUX CEDEX 9.
31. Rosell, D.R. and L.J. Siever, The neurobiology of aggression and violence. *CNS spectrums*, 2015. 20(3): p. 254-279.
32. Hoptman, M.J., et al., Cortical thinning, functional connectivity, and mood-related impulsivity in schizophrenia: relationship to aggressive attitudes and behavior. *American Journal of Psychiatry*, 2014. 171(9): p. 939-948.
33. Pera, S.B. and A.J.L.E. Dailliet, Homicide par des malades mentaux: analyse clinique et criminologique. 2005. 31(5): p. 539-549.
34. Gottlieb, P., G. Gabrielsen, and P.J.A.P.S. Kramp, Psychotic homicides in Copenhagen from 1959 to 1983. 1987. 76(3): p. 285-292.
35. Joyal, C.C., et al., Characteristics and circumstances of homicidal acts committed by offenders with schizophrenia. 2004. 34(3): p. 433-442.
36. Putkonen, A., et al., Comorbid personality disorders and substance use disorders of mentally ill homicide offenders: a structured clinical study on dual and triple diagnoses. 2004. 30(1): p. 59-72.
37. Räsänen, P., et al., Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior: a 26-year followup study of an unselected birth cohort. 1998. 24(3): p. 437-441.
38. Schanda, H., et al., Homicide and major mental disorders: a 25-year study. 2004. 110(2): p. 98-107.
39. Meehan, J., et al., Perpetrators of homicide with schizophrenia: a national clinical survey in England and Wales. *Psychiatric services*, 2006. 57(11): p. 1648-1651.
40. Richard-Devantoy, S., et al., Homicide, schizophrénie et abus de substances: des liaisons dangereuses? *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 2013. 61(4): p. 339-350.
41. Large, M.M. and O. Nielssen, Violence in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 2011. 125(2-3): p. 209-220.
42. Miller, B.J., et al., C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. 2013. 7(4): p. 223-230.
43. Bulzacka, E., et al., Chronic peripheral inflammation is associated with cognitive impairment in schizophrenia: results from the multicentric FACE-SZ dataset. 2016. 42(5): p. 1290-1302.
44. Ellul, P. and G. Fond, Focus sur la schizophrénie: infections, auto-immunité et dysbiose intestinale. *L'information psychiatrique*, 2016. 93(10): p. 797-802.
45. Sherwin, E., et al., May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota gut-brain axis in neuropsychiatry. *CNS drugs*, 2016. 30(11): p. 1019-1041.
46. Nemani, K., et al., Schizophrenia and the gut-brain axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2015. 56: p. 155-160.
47. Severance, E.G., R.H. Yolken, and W.W. Eaton, Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophrenia research*, 2016. 176(1): p. 23-35.
48. Fond, G.J.M., Microbiote intestinal: un rôle potentiel dans les troubles psychiatriques majeurs. *Une revue qualitative systématique. Première partie: aspects cliniques*. 2015. 11(8): p. 360-365.
49. Lachance, L.R. and K.J.S.r. McKenzie, Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: a meta-analysis. 2014. 152(2-3): p. 521-527.
50. Jackson, J., et al., A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. 2012. 140: p. 262.



TAB.1 : COMPARAISON DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE À CEUX DE BOUHLEL ET COL ET KACHOUCHI ET COL.

Paramètres	Résultats	Etudes comparatives
Age moyen	41 ans	38 Ans / 36 Cas. S.Bouhlel et col, hôpital el Razi, Tunisie, 2014.
Sex ratio	14	14 / 30 Cas. A.Kachouchi et col, CHU Mohamed IV de Marrakech, Maroc, 2017.
Impulsivité	71%	/
Comportement violents physique et verbeaux antérieurs.	68%	63,3% / 30 Cas. A.Kachouchi et col, CHU Mohamed IV de Marrakech, Maroc, 2017.
Addiction	84%	86,7% / 30 Cas. A.Kachouchi et col, CHU Mohamed IV de Marrakech, Maroc, 2017.
Passage à l'acte sous effet de toxique.	7%	/
Schizophrénie paranoïde.	94%	86,7% / 30 Cas. A.Kachouchi et col, CHU Mohamed IV de Marrakech, Maroc, 2017.
Durée de la psychose non traitée ≥ 12 mois.	66%	66,6 % / 36 Cas. S.Bouhlel et col, hôpital el Razi, Tunisie 2014.

FIG1 :

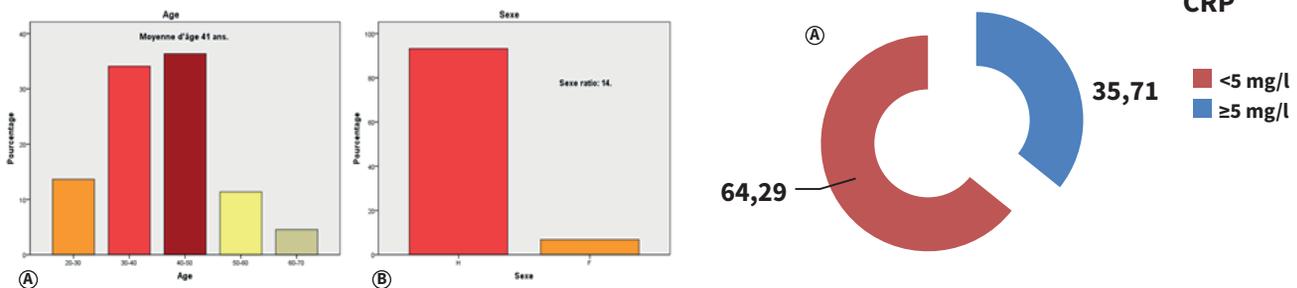


FIG2 ::

