

Mise au point sur les liens entre diabète et dépression

Francky Teddy Endomba^{1,2}, Matthieu Guillaume^{1,2}, Cédric Lemogne^{3,4}, Jean-Christophe Chauvet-Gélinier^{1,2}

Disponible sur internet le :
10 avril 2024

1. CHU de Dijon-Bourgogne, service de psychiatrie d'adultes, 21000 Dijon, France
2. Université de Bourgogne, unité Inserm, LNC-UMR 1231, 21000 Dijon, France
3. Université Paris Cité et Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, INRAE, centre de recherche en épidémiologie et statistiques (CRESS), 75004 Paris, France
4. AP-HP, hôpital Hôtel-Dieu, service de psychiatrie de l'adulte, 75004 Paris, France

Correspondance :

Jean-Christophe Chauvet-Gélinier, Centre hospitalier universitaire Dijon-Bourgogne, service de psychiatrie adultes, BP 77908, 21079 Dijon cedex, France.
jean-christophe.chauvet-gelinier@chu-dijon.fr

Mots clés

Diabète
Diabète de type 2
Diabète de type 1
Inflammation
Stress
Dépression

■ Résumé

Le trouble dépressif caractérisé et le diabète sont deux des maladies chroniques non transmissibles les plus fréquentes en population générale, et leurs impacts respectifs sur la santé publique semblent s'accroître au fil des années. Selon les données épidémiologiques, le risque d'émergence du diabète de type 2 est plus important en cas de dépression et vice versa, ce lien d'allure bidirectionnelle étant modulé par des facteurs psychosociaux, cliniques et thérapeutiques. Sur un plan biologique, l'inflammation, la résistance à l'insuline et les dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, paraissent jouer un rôle déterminant. Sur un plan psychologique, du fait de son caractère chronique, du caractère relativement contraignant des mesures hygiéno-diététiques, et des conséquences fonctionnelles potentielles des complications, le diabète de type 2 peut engendrer un stress psychosocial susceptible d'évoluer à son tour vers une dépression. Par ailleurs, la dépression et le diabète de type 2 partagent des facteurs psychosociaux et génétiques communs, et de nouvelles pistes physiopathologiques sont en cours d'exploration dans le but d'optimiser la prise en soin des patients présentant cette comorbidité. À propos du diabète de type 1, les études s'accordent globalement sur un risque plus élevé de dépression. D'une façon générale, les données relatives à la santé mentale des personnes avec diabète de type 1 suggèrent un impact négatif de la dépression sur l'équilibre de la maladie. Comme dans le diabète de type 2, les facteurs favorisants de dépression chez les personnes ayant un diabète de type 1 sont d'ordre biologique mais également psychologique, l'impact psychosocial étant d'autant plus déterminant qu'il s'agit en général de populations infantile et d'adultes jeunes. Des études ultérieures paraissent nécessaires dans le but de renforcer les connaissances sur les corrélats psychobiologiques liant la dépression au diabète de type 1, et d'adapter les soins de santé mentale chez ces patients, notamment à travers des modèles personnalisés de psychothérapies.

Keywords

Diabetes mellitus
Type 1 diabetes
Type 2 diabetes
Inflammation
Stress
Depression

■ Summary

A focus on the links between diabetes and depression

Major depressive disorder and diabetes mellitus are two of the most common chronic non-communicable diseases, and the burden of each condition appears rising over the years. According to epidemiological evidence, the risk of type 2 diabetes is greater in case of depression and the risk of depression is more important among patients with type 2 diabetes, this bidirectional link being modulated by psychosocial, clinical, and therapeutical aspects. The biological feature of this interconnection seems to involve inflammation, insulin resistance, as well as hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulations. On a psychological side, type 2 diabetes, through its long-term evolution, as well as the relatively restraining aspects of life-style modifications, and the functional impact of disease's complications, can induce a significant psychosocial stress which can later progress into depression. In addition, depression and type 2 diabetes share common psychosocial and genetic factors, and new pathophysiological hypotheses are currently explored to optimize the care of patients with this comorbidity. Regarding type 1 diabetes, evidence tends to highlight a greater risk of depression. Data related to the mental health outcomes of type 1 diabetes suggest a negative impact of depression on illness stability. As with type 2 diabetes, contributors of depression occurrence among people with type 1 diabetes are both biological and psychological, these last being particularly influential since this condition usually concerns children, adolescents, and young adults. Future research works are needed to reinforce knowledge regarding the psychobiological correlates linking depression and type 1 diabetes, and also to adapt the mental health care of these patients, notably through personalized models of psychotherapy.

Les points essentiels

- La dépression caractérisée et le diabète sont deux problématiques majeures de santé publique dont la comorbidité est fréquente.
- Le diabète de type 1 augmente sensiblement le risque de développer une dépression (de 2 à 10 fois en comparaison à la population générale), dans un lien épidémiologique qui semble essentiellement unidirectionnel.
- Les personnes souffrant de diabète de type 2 présentent deux fois plus de symptômes dépressifs que la population générale, tandis que la dépression accroît substantiellement le risque de développer un diabète de type 2, suggérant une association bidirectionnelle entre ces deux maladies non transmissibles.
- La fréquente cooccurrence « diabète de type 2/dépression » semble sous-tendue par des mécanismes fondamentaux psychobiologiques partagés (stress psychosocial et activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), dysrégulations du métabolisme glucido-lipidique, immuno-inflammation, génétique).
- La dépression assombrit le pronostic du diabète de type 1 et de type 2, tant sur le plan psychique qu'en termes de complications métaboliques.
- En médecine de premier recours comme en diabétologie, il paraît essentiel de dépister la dépression chez des personnes souffrant de diabète de type 1 ou de type 2 afin de traiter cette comorbidité significativement délétère.

Introduction

La dépression caractérisée est un trouble de l'humeur du spectre des troubles dépressifs, caractérisé entre autres par une humeur dépressive et une perte d'intérêt/de plaisir pendant au moins deux semaines [1,2]. En 2019, 280 millions de personnes dans le monde présentaient un trouble dépressif, contre 170 millions en 1990, soit une augmentation de près de 65 %. [3]. La morbidité de la dépression est liée non seulement à des conséquences psychiques dont la crise suicidaire, mais également à des comorbidités physiques, notamment cardiométaboliques [1,2,4]. La survenue/présence de maladies cardiovasculaires et métaboliques chez les personnes avec un trouble dépressif majeur semble avoir un impact sur la sévérité de la dépression, la résistance aux traitements antidépresseurs et la mortalité [4,5]. Les altérations cardiométaboliques dont il est question sont en l'occurrence l'hypertension artérielle, la maladie coronarienne, les dyslipidémies, l'obésité, et le diabète de type 2 [1,2,4].

Avec approximativement 530 millions de personnes concernées en 2021, le diabète constitue un problème mondial de santé publique dont on distingue notamment le diabète de type 1, le diabète de type 2 (90 % des cas de diabète), et le diabète gestationnel [6]. Outre les complications aiguës métaboliques et chroniques vasculaires auxquelles le diabète expose, plusieurs travaux de recherche et de synthèse suggèrent qu'il est également associé à des répercussions délétères sur la santé mentale, parmi lesquelles un risque accru de dépression [7-10]. La

présence d'un trouble dépressif caractérisé chez les personnes ayant un diabète de type 1 ou 2, semble avoir un impact péjoratif sur l'observance des mesures thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses (comportement de santé dont l'activité physique, l'alimentation et l'hygiène du sommeil), l'équilibre glycémique, le devenir cardiovasculaire (notamment à travers l'augmentation du risque de néphropathie et de rétinopathie) et les durées d'hospitalisation [7,8,11,12].

Considérant ces données issues de la littérature, il semble subsister une association significative entre le diabète et la dépression. Dans cet article nous abordons les aspects épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques du lien entre ces deux maladies non transmissibles. Tout au long de l'article, l'emploi du terme « dépression » renvoie à la présence d'un épisode dépressif caractérisé et/ou à un niveau jugé significatif de symptômes dépressifs.

Données épidémiologiques

Dépression et diabète de type 2

Les personnes ayant un diabète de type 2 peuvent voir leur santé mentale altérée, notamment en ce qui concerne la dépression [10,13,14]. En 2008, une revue de 13 études longitudinales rapportait une augmentation de 15 % du risque de trouble dépressif majeur en cas de diabète de type 2 [14]. Plus récemment, une revue systématique soulignait que 19 % des personnes avec un diabète de type 2 (40 études) présentaient une dépression, contre 11 % des personnes sans diabète (*odds ratio* ou OR = 1,76) [10]. Dans une méta-analyse d'études publiées entre 2007 et 2018 (plus de 80 millions de participants), la prévalence globale de la dépression chez les patients avec un diabète de type 2 était estimée à 28 %, avec des proportions 24 % en Europe, 27 % en Afrique, 28 % en Amérique, 29 % en Australie, et 32 % en Asie [15]. De façon globale, la dépression est approximativement deux fois plus fréquente en cas de diabète de type 2, mais les données en ce sens reposent majoritairement sur des échelles de mesure des symptômes dépressifs et non sur un diagnostic clinique de dépression caractérisée.

Plusieurs facteurs semblent augmenter le risque de dépression chez les personnes avec un diabète de type 2 [16,17]. Selon une méta-analyse publiée en 2019, ces déterminants sont notamment les complications de la maladie (OR = 2,91) et l'utilisation de l'insuline (OR = 1,71) [16]. Ces deux facteurs sont également rapportés par une méta-analyse ayant ciblé les personnes vivant en Chine (OR respectifs de 1,9 et 1,46) avec comme autres déterminants une évolution du diabète depuis au moins 10 ans (OR = 1,68), un âge \geq 60 ans (OR = 1,56), et le sexe féminin (OR = 1,36) [17]. Selon les données de la littérature, les patients ayant un diabète de type 2 ont un risque plus élevé de développer des complications macrovasculaires (syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque)

en cas de comorbidité dépressive [12]. Plus précisément, une méta-analyse sur environ 1 million de participants avec diabète de type 2 a retrouvé un risque plus important d'événements cardiovasculaires fatals (risque relatif ou RR = 1,46) et non fatals (RR = 1,35) en cas de dépression associée [7]. D'autres travaux ont fourni des données similaires en termes de mortalité cardiovasculaire et plus globalement, il a été rapporté une majoration du risque de mortalité toutes causes confondues (jusqu'à 50 % d'augmentation environ) chez les patients avec diabète et dépression comorbide [18,19].

Dans le sens inverse, plusieurs publications antérieures (incluant des revues d'études longitudinales) ont rapporté une augmentation du risque de survenue de diabète de type 2 chez les patients ayant une dépression [14,20-22]. En 2008, une revue de sept études rapportait déjà une augmentation de 60 % du risque de diabète de type 2 en cas de dépression [14]. Plus récemment, une méta-analyse de 21 études, avec une durée de suivi allant de 12 mois à 16 ans, estimait le RR de diabète de type 2 à 1,18 [21]. Le RR de diabète de type 2 était de 1,33 en cas de dépression identifiée par un traitement par antidépresseur, et ce risque ne différait pas selon la mesure de la dépression [21]. Dans le même sens, une méta-analyse visant à explorer l'association des traitements antidépresseurs avec la survenue d'un diabète de type 2 a inclus près de 3 millions de participants répartis au sein de 30 études observationnelles (dont 24 de cohorte), avec des durées de suivi allant de 12 mois à 18 ans [22]. Les auteurs estimaient à 25 % l'augmentation globale (indépendamment du type d'étude) du risque de diabète de type 2, avec un lien linéaire entre ce risque et la durée de traitement antidépresseur [22]. Dans ce travail, seuls les antidépresseurs tricycliques étaient significativement associés à un risque de survenue de diabète de type 2 à la fois pour les études de cohortes (RR = 1,39), et les études cas-témoins (OR = 1,25) [22]. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) étaient significativement associés au risque de diabète de type 2 pour les études cas-témoins (OR = 1,19), mais pas pour les études de cohorte [22]. Les résultats inhérents aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline (IRSNa) et aux antagonistes des récepteurs alpha-2, n'étaient pas significatifs [22]. Concernant l'impact de l'évolution de la dépression, une étude longitudinale a été publiée en 2023 sur l'association entre la trajectoire des symptômes dépressifs et le risque de diabète [23]. Cette étude a inclus environ 9000 participants de 45 ans ou plus vivant en Chine et montré qu'un niveau élevé de symptômes dépressifs au début du suivi était associé avec une incidence plus élevée de diabète, même en cas d'évolution favorable de la dépression sur les six ans de suivi [23].

Dépression et diabète de type 1

Les travaux de synthèse d'études observationnelles sont majoritairement en faveur d'une fréquence plus élevée de

dépression en cas de diabète de type 1, en comparaison avec des personnes sans diabète de type 1. Pour illustration, Roy et Lloyd, dans une revue d'études publiées entre 2006 et 2011, soulignaient que la prévalence de la dépression chez les personnes avec diabète de type 1 était plus de trois fois supérieure à celle de la dépression chez des contrôles [24]. Plus récemment, une méta-analyse d'études publiées entre 1985 et 2021 retrouvait des proportions de dépression significativement plus importantes chez les personnes avec diabète de type 1 (7 études) en comparaison avec une population de sujets contrôles (22 % contre 13 %, avec un OR = 2,1) [10]. Dans le même sens, une étude populationnelle Taiwanaise (base de données nationale) estimait respectivement à 11,1 % et 1,2 %, l'incidence de la dépression caractérisée chez les patients avec diabète de type 1 et les sujets contrôles [9]. Ainsi, le diabète de type 1 augmentait d'environ 10 fois (*Hazard Ratio* ou HR = 10,4) le risque de présenter un épisode dépressif caractérisé [9]. La survenue d'une symptomatologie dépressive chez ces patients est déterminé par plusieurs facteurs dont le genre féminin, les niveaux élevés d'hémoglobine glyquée, les altérations de la qualité du sommeil et les complications aiguës métaboliques [24-28]. Au sujet de ce dernier point, dans le travail de Gilsanz et al., le risque de dépression était augmenté en cas d'accès hyperglycémiques et d'événements hypoglycémiques, avec des HR respectifs de 2,43 et 1,75 [28].

La comorbidité d'une dépression avec le diabète de type 1 est associée à un moins bon équilibre de la maladie, notamment à travers le contrôle glycémique, la survenue de complications aiguës et la morbidité cardiovasculaire [11,29,30]. Par exemple, un travail ayant impliqué des cohortes issues de quatre pays européens (1046 cas de diabète de type 1 dont 99 en Croatie, 314 en Finlande, 315 en Lettonie et 318 en Lituanie), a montré un lien significatif entre les scores de dépression et l'hémoglobine glyquée, la présence de néphropathie diabétique, la présence de rétinopathie proliférative, les événements cardiovasculaires majeurs, ainsi que le syndrome métabolique [30]. Aussi, une étude longitudinale sur 522 patients avec diabète de type 1 suivis pendant 22 ans, a montré combien la dépression semblait accroître la mortalité globale et celle cardiovasculaire, effaçant alors un potentiel effet protecteur du tempérament pro-actif de Type A, élément de personnalité assez proche de la dimension « consciencieuse » du modèle à 5 facteurs [29,31]. Selon l'étude de Gilsanz et al., la dépression augmentait le risque d'événements hyperglycémiques et d'épisodes hypoglycémiques, avec des HR respectivement estimés à 2,47 et 1,89 [28].

À l'inverse, à notre connaissance, il existe peu de publications explorant le risque de diabète de type 1 en cas de dépression, possiblement en raison de la survenue chez des sujets plus jeunes. Par ailleurs, il nous paraît intéressant de souligner le travail et Smew et al., réalisé sur une cohorte populationnelle d'environ 1,8 million de nouveau-nés en Suède, et ayant trouvé

une association significative (HR ajusté = 1,21) entre la dépression maternelle anténatale et le diabète de type 1 chez l'enfant [32].

Hypothèses mécanistiques

Dépression et diabète de type 2

Bien évidemment, plusieurs mécanismes d'ordre psychologique contribuent au risque accru de symptômes dépressifs chez les personnes ayant un diabète, parmi lesquelles la gestion de la maladie, son impact sur la qualité de vie, les préoccupations concernant ses complications à long terme, la stigmatisation associée et l'impact sur l'estime de soi [13,33-35]. Une méta-analyse a rapporté une corrélation significative entre la stigmatisation liée au diabète et la détresse psychologique indépendamment du type de diabète [35]. Plus précisément, Akyirem et al. dans une méta-analyse qui visait à tester l'association entre la stigmatisation liée au diabète et la santé mentale, ont trouvé une corrélation significative entre cette stigmatisation et les symptômes dépressifs, avec en conséquence un engagement personnel moindre dans les soins [35]. Aussi, les complications du diabète de type 2 peuvent être source de handicap notamment sur le plan moteur (pied diabétique et amputation), mais également visuel (rétinopathie diabétique). Ces situations de handicap peuvent également contribuer à une baisse de l'estime de soi, une altération de la qualité de vie, et potentiellement une détresse psychologique, voire une dépression [36-39]. Une étude publiée récemment sur une cohorte de 3482 personnes de 18 à 64 ans ayant un diabète et vivant aux États-Unis, retrouvait un risque augmenté de dépression en cas de rétinopathie diabétique, avec un OR = 1,35 [37]. Néanmoins, des mécanismes biologiques directs pourraient également contribuer à ce risque accru et constituer des cibles pertinentes pour des interventions thérapeutiques voire préventives.

Si pendant de nombreuses années la physiopathologie de la dépression a été centrée sur l'hypothèse monoaminergique (dysfonctions relatives à la sérotonine ou 5-hydrotryptamine ou 5-HT, la noradrénaline, et la dopamine), d'autres mécanismes sont actuellement évoqués [1,2,40]. Ces derniers incluent notamment des perturbations de la neuroplasticité (rôle du facteur neurotrophique dérivé du cerveau ou BDNF pour *brain-derived neurotrophic factor*), des altérations structurelles/fonctionnelles cérébrales, des perturbations des systèmes immunologiques/inflammatoires, des dysfonctionnements de l'axe intestin (microbiote intestinal)-cerveau, et des dysrégulations de l'axe hypothalamo-hypophysaire [1,2,40]. Dans le sens d'un risque cardiométabolique majoré, les mécanismes contributeurs potentiels mettent notamment en jeu le système immunitaire avec l'augmentation de l'activité des monocytes, la hausse des niveaux de cytokines pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale ou TNF- α pour *tumor necrosis factor- α* , interleukine-6, interleukine-1 β), et la réduction de la

cytotoxicité médiée par les cellules *natural killer* (NK), ainsi que de la prolifération des lymphocytes T [2,40,41]. Parmi les autres mécanismes biologiques potentiels figurent l'augmentation de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et la dysrégulation du système nerveux autonome, avec augmentation des taux de catécholamines [2,20,41]. Il est à noter que les cytokines pro-inflammatoires peuvent participer à la dysrégulation de l'activité de l'axe HHS, avec en l'occurrence une augmentation des taux de cortisol, peut-être à l'origine d'une baisse de la capacité de l'insuline à faire fonctionner les transporteurs de glucose [13,41,42]. En effet, à travers l'index HOMA (*Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* ou HOMA-IR), il a été mis en évidence une augmentation de l'insulinorésistance au cours de la dépression [4,41,43]. L'incidence plus importante de diabète de type 2 dans le cadre de la dépression peut également être expliquée par les dysfonctions de l'axe microbiote intestinal-cerveau (également en lien avec l'obésité et les habitudes alimentaires inadaptées) [2,20,40] et les traitements antidépresseurs dont certains peuvent entraîner une prise de poids (antidépresseurs tricycliques, mirtazapine, paroxétine) via l'augmentation de l'appétit ou la diminution du métabolisme de base [20,22,44].

En ce qui concerne les patients vivant avec un diabète de type 2, les mécanismes biologiques potentiellement à l'origine d'une symptomatologie dépressive sont les dysfonctionnements de l'axe HHS (rôle dans la bidirectionnalité du lien entre dépression et diabète), le stress oxydatif, et l'inflammation [41,45,46]. Concernant spécifiquement ce dernier déterminant, il convient de rappeler que le diabète de type 2 est fréquemment considéré dans la littérature comme un état pro-inflammatoire, notamment du fait de taux élevés de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , l'interleukine-6) [2,41,45]. La composante pro-inflammatoire du diabète est en l'occurrence en lien avec une exposition prolongée à l'insuline et une hyperglycémie chronique à travers l'augmentation de l'activité mitochondriale mais également l'expression accrue de récepteurs monocytaires clés au processus inflammatoire [41,45]. De plus, cette inflammation peut être mise en relation avec l'obésité et l'activité des adipocytes, incluant des sécrétions altérées de cytokines et d'adipokines avec une augmentation des taux de leptine et de la résistance périphérique à l'action de la leptine, une hausse des taux de résistine et une diminution des taux d'adiponectine [41,45,47]. La dimension inflammatoire du diabète semble une hypothèse solide considérant la littérature abondante sur le rôle potentiel de la neuro-inflammation dans la physiopathologie de la dépression (et de symptômes tels que la fatigue et l'anhédonie), notamment par le biais de dysfonctions tant de systèmes de neuromodulation (p.ex. détournement du tryptophane de la voie de la synthèse de la sérotonine vers celle de la kynurénine et de ses métabolites), que de l'expression de facteurs de neuroplasticité [2,40,41,46]. Dans le même ordre d'idées, certains travaux antérieurs sur modèles animaux

rapportent une dysrégulation des hormones impliquées dans la plasticité synaptique et la neurogenèse hippocampique (avec une potentielle atrophie hippocampique), éléments pouvant influencer sur l'incidence de symptômes dépressifs [2,45,46]. Comme autre mécanisme pouvant contribuer au processus dépressif nous pouvons évoquer l'insulinorésistance cérébrale, considérant le rôle clé de la sensibilité à l'insuline dans l'étiopathogénie du diabète de type 2, et l'expression de l'insuline dans diverses zones cérébrales dont le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale et l'amygdale [45,46]. En effet, les données issues d'études sur modèles animaux sont plutôt en faveur de l'induction d'une symptomatologie d'allure anxiodépressive après modification de la signalisation insuliniqne dans diverses zones du cerveau [45,46]. Aussi, il a été rapporté un lien entre la sévérité de la résistance à l'insuline en cas de diabète de type 2, et la survenue de symptômes dépressifs tels que l'irritabilité, l'anhédonie et la fatigue [45].

D'une façon plus générale, indépendamment du sens potentiel de causalité, le diabète de type 2 et la dépression semblent partager un certain nombre de facteurs de risque communs. Parmi ceux-ci figurent des facteurs génétiques, tel qu'illustré par le travail de Amare et al. qui a permis d'identifier de nombreux gènes pléiotropes potentiellement partagés entre les troubles de l'humeur dont la dépression, et les maladies cardiométaboliques dont le diabète de type 2 [48]. Ces gènes sont entre autres en lien avec des voies de signalisation impliquant la corticolibérine, la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK pour *AMP-activated protein kinase*), les récepteurs couplés à la protéine G ou médiés par l'AMP cyclique, les récepteurs de la sérotonine ou de la dopamine, les rythmes circadiens et la leptine [48]. Une étude d'association pangénomique utilisant la randomisation mendélienne bilatérale a montré un effet causal significatif de la dépression sur le diabète de type 2 (mais pas dans le sens inverse), médié à 36,5 % par l'indice de masse corporelle [47]. Dans le même travail, l'étude pangénomique multi-phénotypique a permis d'identifier des loci partagés, et de suggérer des mécanismes sous-jacents impliquant plusieurs tissus (dont les îlots pancréatiques, le tissu adipeux et le cerveau) et pléiotropes [47]. Les autres facteurs de risque communs potentiels sont le faible poids de naissance, l'exposition prolongée à des stress socioprofessionnels, le faible statut socioéconomique, la précarité (quantitative et qualitative) de l'alimentation, la consommation chronique active de tabac (avec notamment une dynamique inflammatoire sous-jacente), les troubles du sommeil (dont le trouble insomnie et les altérations des rythmes circadiens) et un faible niveau d'activité physique [2,13,20,41,49]. Notons que certains de ces facteurs, tels qu'une alimentation à risque ou un faible niveau d'activité physique, sont également des médiateurs comportementaux potentiels entre dépression et diabète de type 2. Comme autre piste explicative du lien bidirectionnel stipulé dans cet article, nous pouvons évoquer le système

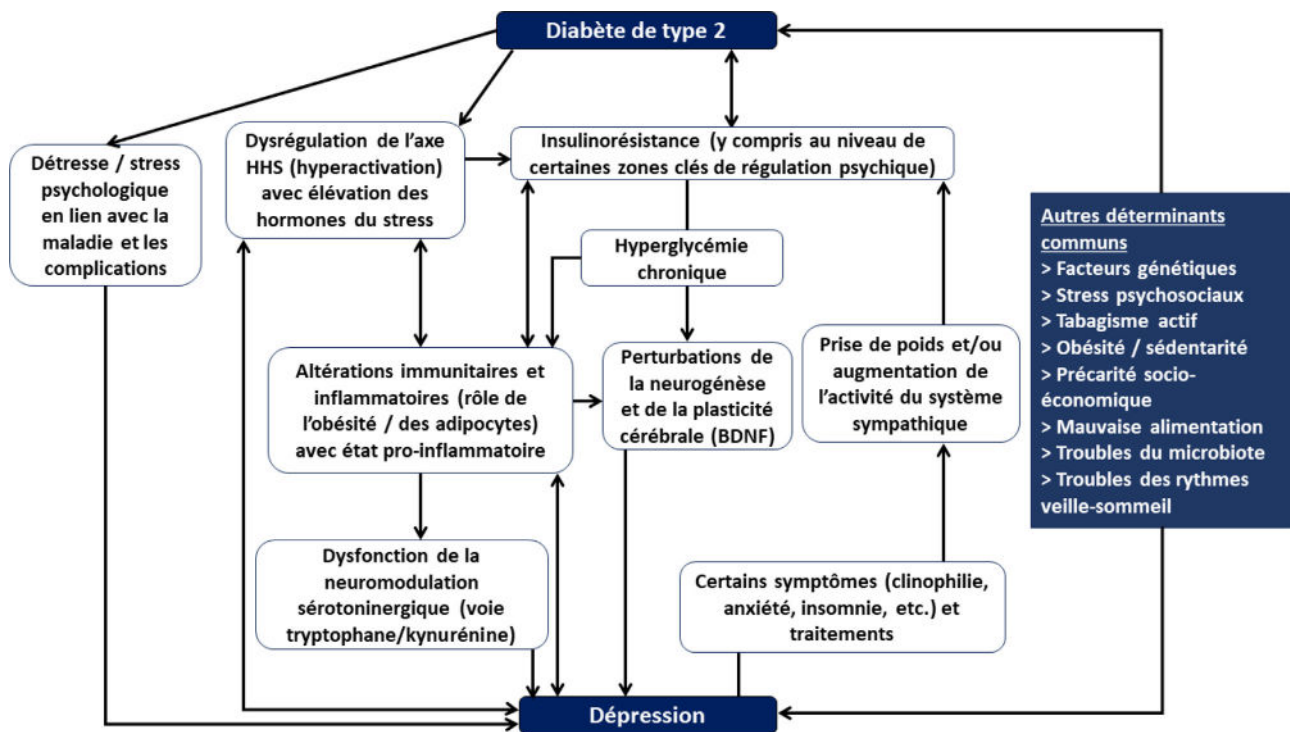


FIGURE 1 Mécanismes potentiels du lien entre la dépression et le diabète de type 2

endocannabinoïde (SEC), système de neuromodulation constitué de ligands (cannabinoïdes) endogènes, de récepteurs spécifiques (CB1R et CB2R), et d'enzymes régulatrices (biosynthèse et dégradation) [50-52]. Cette piste apparaît intéressante si l'on considère, d'une part, les données accumulées associant l'hyperactivation périphérique du SEC et les altérations métaboliques relatives au diabète et l'obésité, et, d'autre part, les travaux en faveur d'un lien inversement proportionnel entre la sévérité de la dépression et l'activité centrale de ce système [50-52]. La figure 1 illustre les mécanismes potentiellement impliqués dans le lien entre la dépression au diabète de type 2.

Dépression et diabète de type 1

L'émergence très précoce du diabète de type 1 suggère, pour partie, une mécanistique psychologique réactionnelle prépondérante, la maladie venant bouleverser l'équilibre personnel et familial de patient atteint par cette pathologie métabolique [9,13]. Plusieurs publications antérieures ont mis en avant cette problématique adaptative à un facteur de stress majeur représenté par cette pathologie chronique à impact quotidien, en tant qu'hypothèse sous-tendant l'association diabète de type 1-dépression [9,11,13]. En effet, du fait de contraintes de surveillance glycémique, d'ajustement des doses d'insuline,

d'ajustement de l'alimentation et de suivis réguliers, les adolescents et jeunes adultes avec diabète de type 1 ont en général une qualité de vie altérée [9,13,53,54]. Toujours dans une approche psychologique, il convient de mentionner le rôle des traits de personnalité. Les patients avec diabète de type 1 auto-immun semblent avoir plus fréquemment une personnalité de type A, personnalité caractérisée notamment par l'impatience, l'ambition, la compétitivité, l'hostilité, l'irritabilité, et associée une sensibilité plus accrue aux stress extérieurs [55]. Cette sensibilité peut contribuer à une évolution dépressive, mais également expliquer au moins partiellement le risque élevé de crises suicidaires psychosociales en cas de diabète de type 1 [56].

À côté de l'aspect psychologique, des hypothèses biologiques assez proches de celles évoquées dans le diabète de type 2, ont été stipulées pour l'association entre diabète de type 1 et dépression. De façon plus spécifique, ces hypothèses incluent l'effet des cytokines associés à la dimension auto-immune du diabète, l'impact direct de la carence insulinaire sur la neurogénèse/la neurotransmission, les effets de l'hyperglycémie chronique sur la neuroplasticité cérébrale, les épisodes dysglycémiques aigus, l'hyperactivité de l'axe HHS et le stress oxydatif [13,57,58]. Parlant précisément de l'inflammation, le TNF- α ,

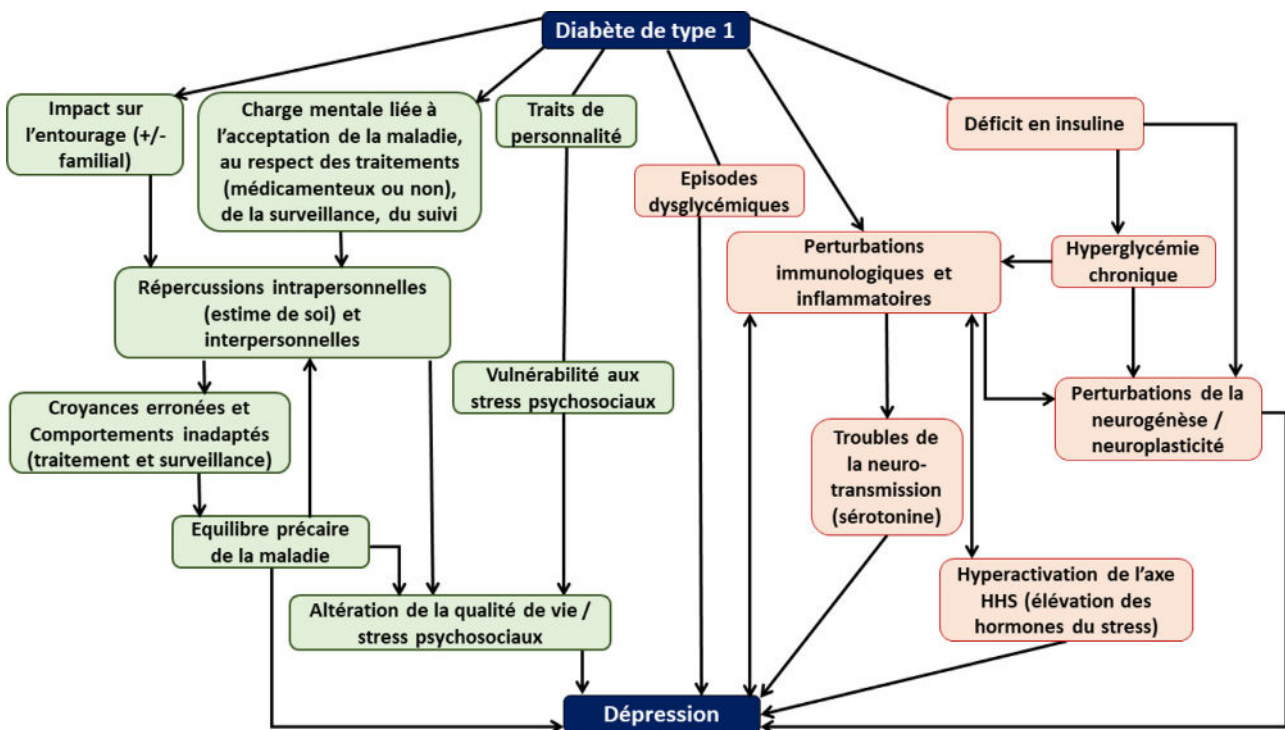


FIGURE 2 Mécanismes potentiels du lien entre la dépression et le diabète de type 1

l'interleukine-1 β , et l'interféron- γ (IFN- γ), ainsi que leurs voies de signalisation, joueraient un rôle clé dans la comorbidité diabète de type 1-dépression [57,58]. Pour rappel, l'inflammation peut être à l'origine de la dépression par plusieurs mécanismes dont la dysrégulation du métabolisme de la kynurénine avec impact négatif sur la synthèse de sérotonine et altération du métabolisme du glutamate, et la baisse de la plasticité neuronale reflétée par des perturbations des taux de BDNF [1,2,41]. La figure 2 résume les hypothèses psychologiques et biologiques concernant l'association entre diabète de type 1 et dépression.

Concernant le rôle du sexe féminin (indépendamment du type de diabète), les hypothèses évoquées sont notamment d'ordre comportementales, avec une réduction d'activité physique plus importante chez les femmes, ainsi qu'une tendance plus accrue à une alimentation propice aux dysrégulations glucidolipidiques [59,60]. D'autres hypothèses incluent des différences de fonctionnement de l'axe HHS, des processus neurobiologiques impliqués dans la peur, la vigilance (rôle de la corticolibérine), l'évitement social (rôle de l'ocytocine), et l'impuissance apprise [59-61]. Dans le même sens, il est fréquemment décrit une susceptibilité plus accrue aux répercussions de l'inflammation, ainsi qu'une vulnérabilité/sensibilité au stress relativement plus

importante chez les femmes, notamment par le biais d'une activation moindre de certains circuits (projections prélimbiques et raphé dorsal) de contrôle du stress [59,61,62]. Ce dernier point pourrait constituer un des éléments explicatifs du risque de diabète en cas de dépression, par le biais de mécanismes évoqués dans des lignes précédentes de cet article. Outre ces éléments mécanistiques, les particularités éventuelles d'expressions de symptômes dépressifs chez les hommes (verbalisation moindre, notamment dans certaines cultures, ou autres modalités de manifestations dont l'impulsivité ou les comportements à risque), paraissent à prendre en compte dans l'appréciation des données épidémiologiques actuelles [59,63].

Aspects thérapeutiques

Les recommandations dédiées à la prise en soin de la dépression au cours du diabète semblent peu développées dans les rapports d'organismes nationaux et internationaux. Les recommandations de l'Association Américaine du Diabète suggèrent un dépistage de la dépression, de l'anxiété et de la détresse psychologique en lien avec le diabète, et des perturbations de la prise alimentaire à la visite initiale et à chaque visite annuelle [64]. Un accompagnement par des professionnels de santé mentale est à considérer, étant données les répercussions

psychologiques négatives potentielles du diabète. Un suivi psychologique dédié et spécifique à la maladie pourrait jouer un rôle clé dans la prévention de la dépression, dépression dont le screening peut être effectué à travers des outils simples tels que le *Patient health questionnaire-2* (PHQ-2) [65-67]. Il s'agit d'un questionnaire basé sur deux items, en l'occurrence la tristesse de l'humeur et la perte d'intérêt/d'envie, et dont la complétion peut permettre de guider les stratégies de prise en charge ultérieures [65-67]. Sur le plan des traitements pharmacologiques, les données concernant l'impact de l'utilisation d'insuline sont plutôt divergentes, certains articles mettant en avant une amélioration des symptômes dépressifs avec l'insulinothérapie, et d'autres une association significative entre l'utilisation de l'insuline et la dépression [16,17,45]. Concernant les autres traitements, la littérature actuelle semble en faveur d'une association entre le traitement par metformine et la diminution de l'incidence de la dépression, notamment via la régulation de la transmission glutamatergique et la réduction de l'inflammation [45,68,69]. Un risque moindre de symptomatologie dépressive semble également être observé avec les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), les inhibiteurs du *sodium-glucose transport protein 2* (SGLT-2), et les analogues du *glucagon like peptide 1* (GLP-1) [68-70].

Concernant la prise en soin (tant diagnostique que thérapeutique) du diabète chez les patients avec dépression caractérisée, il semble également avoir peu de recommandations spécifiques sur le plan international. Pour exemple, dans ses recommandations de 2016, le *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) fait mention du diabète à une reprise, dans la liste des maladies chroniques pouvant potentiellement être des facteurs de risque [71]. Comme mentionné précédemment, certains antidépresseurs peuvent avoir un effet métabolique délétère via la prise de poids et donc potentiellement contribuer de façon indirecte à l'incidence ou l'aggravation d'un diabète (notamment de type 2) [20,22,44]. Dans le sens contraire, une méta-analyse en réseau publiée en 2022 a suggéré un effet bénéfique de l'escitalopram et de l'agomélatine, à la fois sur la réduction des symptômes dépressifs, mais également sur le contrôle glycémique chez les patients avec un diabète de type 2 (en comparaison au placebo) [72]. Un effet à tendance neutre sur le plan pondéral (et plus largement métabolique) a été rapporté pour des antidépresseurs tels que la sertraline, la venlafaxine et la duloxétine, tandis que la fluoxétine a été décrite comme une molécule pouvant induire une perte de poids [44,45].

D'une façon plus globale, une prise en soin centrée sur les facteurs environnementaux communs (hygiène alimentaire, tabagisme, activité physique) peut contribuer à prévenir une

symptomatologie dépressive chez des patients avec diabète de type 2, et réciproquement. La recherche d'agents pharmacologiques ciblant concomitamment les sphères thymiques et métaboliques pourrait constituer une avancée significative compte tenu du lien bidirectionnel entre ces deux problèmes mondiaux de santé publique que sont le diabète de type 2 et la dépression. Plus spécifiquement, concernant la gestion thérapeutique de la dépression chez les patients avec un diabète de type 1, compte tenu des cognitions dysfonctionnelles sur la maladie et des comportements inadaptés pouvant entretenir une souffrance physique et psychique, les approches psychothérapeutiques apparaissent essentielles [13,54], ceci indépendamment des approches pharmacologiques recommandées en population générale. Il est ainsi fréquemment suggéré une approche préventive/thérapeutique centrée sur l'acceptation de la maladie, la gestion de l'estime de soi et la modulation des émotions au travers de thérapies cognitives et comportementales permettant de prévenir/traiter de possibles évolutions dépressives [13,73,74]. Cependant, une méta-analyse récente a rapporté l'efficacité limitée des interventions psychologiques actuellement dédiées aux patients avec un diabète de type 1 (tout comme ceux avec un diabète de type 2), soulignant la nécessité d'innovations thérapeutiques en ce sens [75].

Conclusion

À travers de leurs fréquences respectives en population générale, ainsi que de leur impact en matière de morbidité, le diabète de type 2 et la dépression constituent deux problèmes de santé publique qui semblent entretenir un lien bidirectionnel sur le plan physiopathologique et pronostique. Nonobstant la littérature déjà abondante sur cette relation, des études ultérieures semblent nécessaires tant concernant les mécanismes de cette association que de la mise en place de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques pouvant permettre d'optimiser la prise en charge de ces troubles en cas de comorbidité. À propos du diabète de type 1, la comorbidité dépressive a une influence négative directe par le biais de l'incapacité et des crises suicidaires, mais également indirecte via un impact sur l'équilibre de la maladie. Au regard du stress psychosocial et de la charge mentale potentielle en lien avec le diabète de type 1, il paraît nécessaire d'explorer régulièrement la sphère psychique de ces patients en pratique clinique, et d'entreprendre des travaux de recherche visant à optimiser les approches psychothérapeutiques.

Déclaration de liens d'intérêts : Cédric Lemogne déclare un soutien ponctuel non financier par les laboratoires Nordic Pharma France. Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, Furukawa TA, Firth J, Carvalho AF, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9:1-21.
- [2] Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:1-20.
- [3] GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022;9:137-50.
- [4] Moradi Y, Albatineh AN, Mahmoodi H, Gheshlagh RG. The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin Diabetes Endocrinol* 2021;7:4.
- [5] Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, Foxworth P, Fulwider T, Suthoff ED, et al. Impact of major depressive disorder on comorbidities: a systematic literature review. *J Clin Psychiatry* 2022;83:43390.
- [6] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2023;402:203-34.
- [7] Inoue K, Beekley J, Goto A, Jeon CY, Ritz BR. Depression and cardiovascular disease events among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with bias analysis. *J Diabetes Compl* 2020;34:107710.
- [8] Robinson DJ, Hanson K, Jain AB, Kichler JC, Mehta G, Melamed OC, et al. Diabetes and Mental Health. *Can J Diabetes* 2023;47:308-44.
- [9] Chen M-H, Tsai S-J, Bai Y-M, Huang K-L, Su T-P, Chen T-J, et al. Type 1 diabetes mellitus and risks of major psychiatric disorders: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes Metab* 2022;48:101319.
- [10] Farooqi A, Gillies C, Sathanapally H, Abner S, Seidu S, Davies MJ, et al. A systematic review and meta-analysis to compare the prevalence of depression between people with and without type 1 and type 2 diabetes. *Primary Care Diabetes* 2022;16:1-10.
- [11] Déniz-García A, Díaz-Artiles A, Saavedra P, Alvarado-Martel D, Wägner AM, Boronat M. Impact of anxiety, depression and disease-related distress on long-term glycaemic variability among subjects with type 1 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2022;11(22):122.
- [12] Zhu M, Li Y, Luo B, Cui J, Liu Y, Liu Y. Comorbidity of type 2 diabetes mellitus and depression: clinical evidence and rationale for the exacerbation of cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:861110.
- [13] Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocr* 2015;3:461-71.
- [14] Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2383-90.
- [15] Khaleedi M, Haghighatdoost F, Feizi A, Aminoroaya A. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2019;56:631-50.
- [16] Simayi A, Mohemaiti P. Risk and protective factors of co-morbid depression in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis. *Endocr J* 2019;66:793-805.
- [17] Liu X, Li Y, Guan L, He X, Zhang H, Zhang J, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and risk factors of depression in type 2 diabetes patients in China. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:759499.
- [18] Park M, Katon WJ, Wolf FM. Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Gen Hosp Psychiatr* 2013;35:217-25.
- [19] Dooren FEP, van, Nefs G, Schram MT, Verhey FRJ, Denollet J, et al. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e57058.
- [20] Lemogne C, Chauvet-Gélinier J-C. Depression and the risk of type 2 diabetes. *J Psychosom Res* 2023;164:111116.
- [21] Graham EA, Deschênes SS, Khalil MN, Danna S, Filion KB, Schmitz N. Measures of depression and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;265:224-32.
- [22] Wang Y, Liu D, Li X, Liu Y, Wu Y. Anti-depressants use and the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021;287:41-53.
- [23] Zheng X, Jiang M, Ren X, Han L, Shen S. Distinct depressive symptom trajectories are associated with incident diabetes among Chinese middle-aged and older adults: the China Health and Retirement Longitudinal Study. *J Psychosom Res* 2023;164:111082.
- [24] Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;142(Suppl.):S8-21.
- [25] Nefs G, Feinn R, Chang A-M, Wagner J. Longitudinal relations of sleep quality with depressive symptoms, diabetes distress and self-efficacy in young people with type 1 diabetes. *J Psychosom Res* 2023;173:111457.
- [26] Alassaf A, Gharaibeh L, Zurikat RO, Farkouh A, Ibrahim S, Zayed AA, et al. Prevalence of depression in patients with type 1 diabetes between 10 and 17 years of age in Jordan. *J Diabetes Res* 2023;2023:e3542780.
- [27] Khater D, Omar M. Frequency and risk factors of depression in type 1 diabetes in a developing country. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:917-22.
- [28] Gilsanz P, Karter AJ, Beeri MS, Quesenberry Jr CP, Whitmer RA. The bidirectional association between depression and severe hypoglycemic and hyperglycemic events in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;41:446-52.
- [29] Fickley CE, Lloyd CE, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Type A behavior and risk of all-cause mortality, CAD, and CAD-related mortality in a type 1 diabetic population: 22 years of follow-up in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2013;36:2974-80.
- [30] Ahola AJ, Radzeviciene L, Zaharenko L, Bulum T, Skrebinska S, Prakapiene E, et al. Association between symptoms of depression, diabetes complications and vascular risk factors in four European cohorts of individuals with type 1 diabetes-InterDiane Consortium. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;170:108495.
- [31] Chauvet-Gélinier J-C, Trojak B, Lemogne C, Aho-Glélé L-S, Brindisi M-C, Bouillet B, et al. Potential influence of type A personality on plasma C-reactive protein levels in people with diabetes. *Diabetes Metab* 2016;42:88-95.
- [32] Smew AI, Lundholm C, Gong T, Sävendahl L, Lichtenstein P, Brew BK, et al. Maternal depression or anxiety during pregnancy and offspring type 1 diabetes: a population-based family-design cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2023;11:e003303.
- [33] Chew B-H, Shariff-Ghazali S, Fernandez A. Psychological aspects of diabetes care: effecting behavioral change in patients. *World J Diabetes* 2014;5:796-808.
- [34] Guo X, Wu S, Tang H, Li Y, Dong W, Lu G, et al. The relationship between stigma and psychological distress among people with diabetes: a meta-analysis. *BMC Psychol* 2023;11:242.
- [35] Akyirem S, Ekpor E, Abwoye DN, Batten J, Nelson LE. Type 2 diabetes stigma and its association with clinical, psychological, and behavioral outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diab Res Clin Pract* 2023;202:110774.
- [36] Westby M, Norman G, Vedhara K, Game F, Cullum N. Psychosocial and behavioural prognostic factors for diabetic foot ulcer development and healing: a systematic review. *Diabetes Med* 2020;37:1244-55.
- [37] Li B, Zhou C, Gu C, Cheng X, Wang Y, Li C, et al. Modifiable lifestyle, mental health status and diabetic retinopathy in U.S. adults aged 18-64 years with diabetes: a population-based cross-sectional study from NHANES 1999-2018. *BMC Public Health* 2024;24:11.
- [38] Cooper OAE, Taylor DJ, Crabb DP, Sim DA, McBain H. Psychological, social and everyday visual impact of diabetic macular oedema and

- diabetic retinopathy: a systematic review. *Diabet Med* 2020;37:924-33.
- [39] Fenwick E, Rees G, Pesudovs K, Dirani M, Kawasaki R, Wong TY, et al. Social and emotional impact of diabetic retinopathy: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40:27-38.
- [40] Tian H, Hu Z, Xu J, Wang C. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *Med Comm* 2022;3:e156.
- [41] Luppens D, Piette C, Radermecker R, Scantamburlo G, Anseau M, Pitchot W. Dépression et diabète de type 2. Analyse étiopathogénique d'une comorbidité fréquente. *Rev Med Liege* 2014;69(11) [Internet]. Université de Liège [cité 1 janv 2023] Disponible sur : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/174578>.
- [42] Ramasubbu R. Insulin resistance: a metabolic link between depressive disorder and atherosclerotic vascular diseases. *Med Hypoth* 2002;59:537-51.
- [43] Fernandes BS, Salagre E, Enduru N, Grande I, Vieta E, Zhao Z. Insulin resistance in depression: a large meta-analysis of metabolic parameters and variation. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;139:104758.
- [44] Locatelli L, Golay A. Psychotropes et poids. *Rev Med Suisse* 2018;599:605-9.
- [45] Li S, Yang D, Zhou X, Chen L, Liu L, Lin R, et al. Neurological and metabolic related pathophysiology and treatment of comorbid diabetes with depression. *CNS Neurosci Ther* 2023;1-21. doi: 10.1111/cns.14497.
- [46] Lyra e Silva N de M, Lam MP, Soares CN, Munoz DP, Milev R, De Felice FG. Insulin resistance as a shared pathogenic mechanism between depression and type 2 diabetes. *Front Psychiatry* 2019;10:57.
- [47] Maina JG, Balkhiyarova Z, Nouwen A, Pupko I, Ulrich A, Boissel M, et al. Bidirectional Mendelian randomization and multiphenotype GWAS show causality and shared pathophysiology between depression and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2023;46:1707-14.
- [48] Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1007.
- [49] Wium-Andersen IK, Jørgensen TSH, Jørgensen MB, Osler M, Wium-Andersen MK. Diabetes, sleep disorders and risk of depression - A Danish register-based cohort study. *J Diabetes Complications* 2022;36:108266.
- [50] Schulz P, Hryhorowicz S, Rychter AM, Zawada A, Słomski R, Dobrowolska A, et al. What role does the endocannabinoid system play in the pathogenesis of obesity? *Nutrients* 2021;13:373.
- [51] Rakotoarivelo V, Sihag J, Flamand N. Role of the endocannabinoid system in the adipose tissue with focus on energy metabolism. *Cells* 2021;10:1279.
- [52] Bright U, Akirav I. Modulation of endocannabinoid system components in depression: pre-clinical and clinical evidence. *Int J Mol Sci* 2022;23:5526.
- [53] Bronner MB, Peeters MAC, Sattoe JNT, van Staa A. The impact of type 1 diabetes on young adults' health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2020;18:137.
- [54] van Duinkerken E, Snoek FJ, de Wit M. The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. *Diabet Med* 2020;37:555-63.
- [55] Rouland A, Chauvet-Gelinier J-C, Sberna A-L, Crevisy E, Buffier P, Mouillot T, et al. Personality types in individuals with type 1 and type 2 diabetes. *Endocr Connect* 2020;9:254-60.
- [56] Wang B, An X, Shi X, Zhang J-A. Management of endocrine disease: suicide risk in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017;177:R169-81.
- [57] Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A. Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link. *Diabetologia* 2011;54:2483-93.
- [58] Wang K, Li F, Cui Y, Cui C, Cao Z, Xu K, et al. The association between depression and type 1 diabetes mellitus: inflammatory cytokines as ferrymen in between? *Med Inflamm* 2019;2019:2987901.
- [59] Demmer RT, Gelb S, Suglia SF, Keyes KM, Aiello AE, Colombo PC, et al. Sex differences in the association between depression, anxiety, and type 2 diabetes mellitus. *Psychosom Med* 2015;77(4):467.
- [60] Labaka A, Gofii-Balentiaga O, Lebeña A, Pérez-Tejada J. Biological sex differences in depression: a systematic review. *Biol Res Nurs* 2018;20(4):383-92.
- [61] Bangasser DA, Cuarenta A. Sex differences in anxiety and depression: circuits and mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2021;22(11):674-84.
- [62] Moulton CD, Pickup JC, Rokakis AS, Amiel SA, Ismail K, Stahl D. The Prospective association between inflammation and depressive symptoms in type 2 diabetes stratified by sex. *Diabetes Care* 2019;42(10):1865-72.
- [63] Cavanagh A, Wilson CJ, Kavanagh DJ, Caputi P. Differences in the expression of symptoms in men versus women with depression: a systematic review and meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry* 2017;25(1):29-38.
- [64] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care* 2023;47(Suppl. 1):S52-76.
- [65] Snoek FJ, Anarte-Ortiz MT, Anderbro T, Cyranka K, Hendriecx C, Hermanns N, et al. Roles and competencies of the clinical psychologist in adult diabetes care—a consensus report. *Diabet Med* 2024;e15312. doi: 10.1111/dme.15312.
- [66] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 2003;41(11):1284-92.
- [67] Chapter 6 - Depression [Internet]. Diabetes UK. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur : <https://www.diabetes.org.uk/for-professionals/improving-care/good-practice/psychological-care/emotional-health-professionals-guide/chapter-6-depression>.
- [68] Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, Knop FK, Berk M, Gerds TA. Antidiabetes agents and incident depression: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2020;43:3050-60.
- [69] Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, Rungby J, Wium-Andersen MK. Diabetes, antidiabetic medications and risk of depression - A population-based cohort and nested case-control study. *Psychoneuroendocrinology* 2022;140:105715.
- [70] Cooper DH, Ramachandra R, Ceban F, Di Vincenzo JD, Rhee TG, Mansur RB, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists as a protective factor for incident depression in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *J Psychiatr Res* 2023;164:80-9.
- [71] Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 1. Disease burden and principles of care. *Can J Psychiatry* 2016;61(9):510-23.
- [72] Srisuranont M, Suttajit S, Kosachunhanun N, Likhithathian S, Suradom C, Maneeton B. Antidepressants for depressed patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis of short-term randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;139:104731.
- [73] Małachowska M, Gosławska Z, Rusak E, Jarosz-Chobot P. The role and need for psychological support in the treatment of adolescents and young people suffering from type 1 diabetes. *Front Psychol* 2022;13:945042.
- [74] Winkley K, Upsher R, Stahl D, Pollard D, Kasera A, Brennan A, et al. Psychological interventions to improve self-management of type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess* 2020;24(28):1-232.
- [75] Mather S, Fisher P, Nevitt S, Cherry MG, Maturana C, Warren JG, et al. The limited efficacy of psychological interventions for depression in people with Type 1 or Type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis (IPD-MA). *J Affect Disord* 2022;310:25-31.