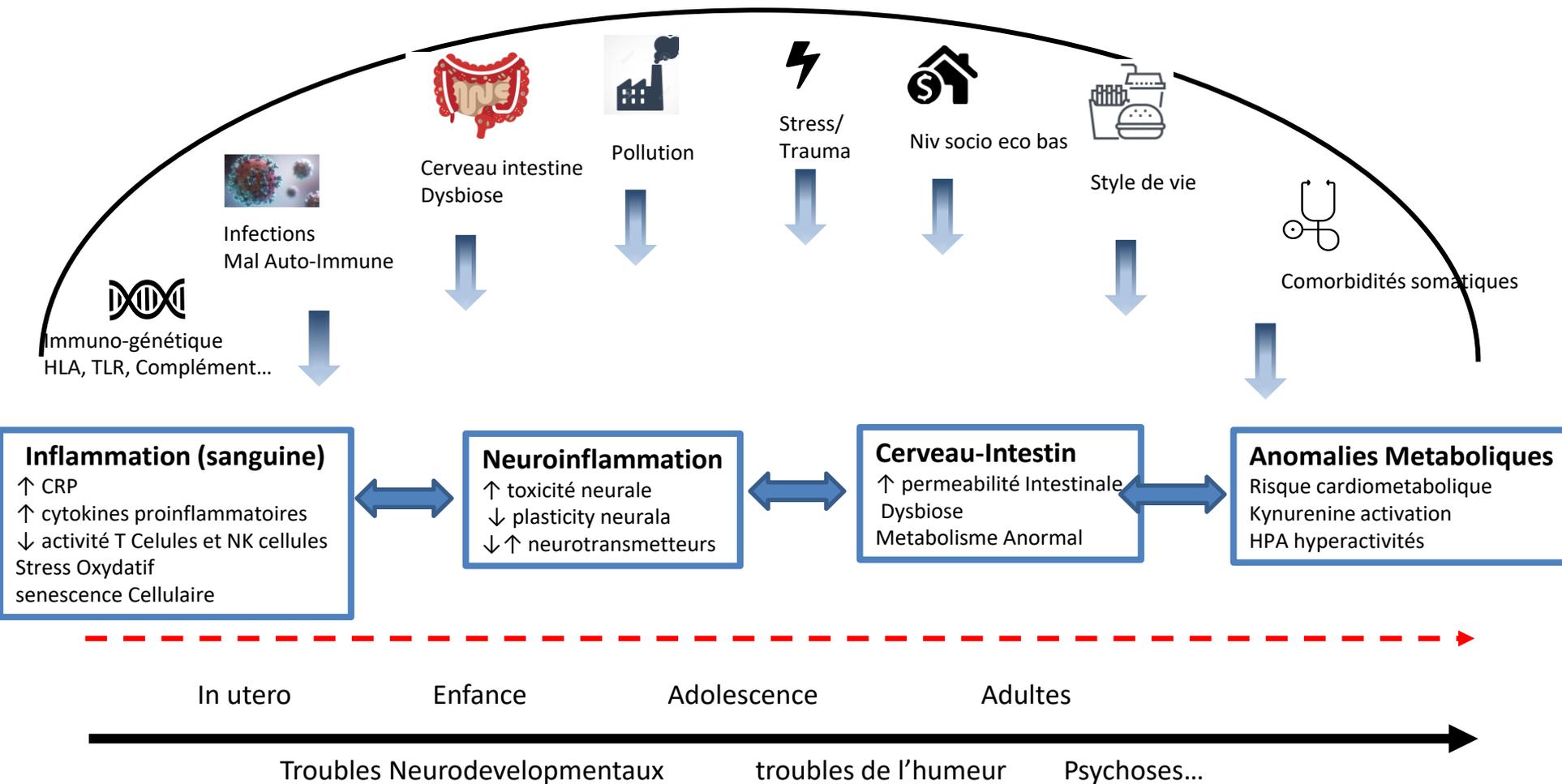


L'INFLAMMATION dans LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES

Marion Leboyer
Ryad Tamouza

Université Paris Est Créteil (UPEC)
Dept de Psychiatrie et d'Addictologie (DMU
IMPACT), HU H Mondor
Lab Neuro- Psychiatrie Translationelle,
Inserm U 955
Fondation FondaMental
Paris, France

Immuno-psychiatrie : schéma général



L'inflammation dans les maladies psychiatriques...

Depression

Causes ?

Schizophrenia

Inflammation

CIBLES ?

Bipolar Disorder

First Episode
Psychosis

SYMPTÔMES NEUROPSYCHIATRIQUES SOUS INTERFÉRON-ALPHA

Pourcentage

Symptômes dépressifs

Humeur dépressive	60
Anhédonie	30
Idées suicidaires	10
Sentiments de culpabilité	5

Symptômes anxieux

Tension / Irritabilité	50
Humeur anxieuse	45
Angoisses / craintes	15

Symptômes cognitifs

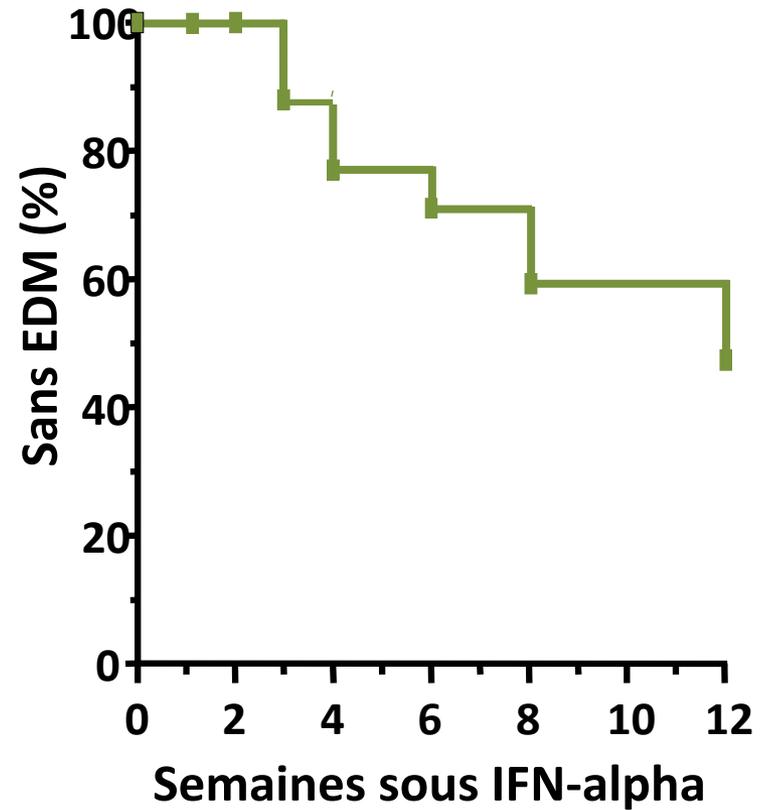
Problèmes de concentration	30
Troubles mnésiques	15
Difficultés pour trouver ses mots	15
Episodes de confusion	10
Indécision	10

Symptômes neurovégétatifs

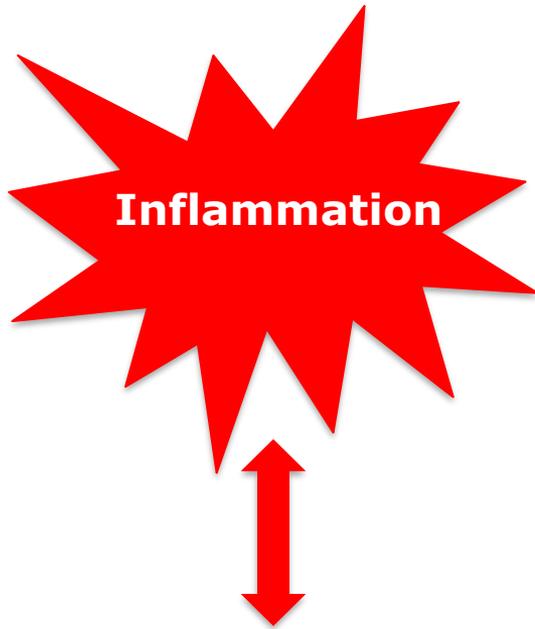
Fatigue	80
Troubles du sommeil	45
Ralentissement psychomoteur	40
Anorexie	35

Symptômes somatiques

Douleur	55
Symptômes gastro-intestinaux	50



Pro-inflammatory cytokines



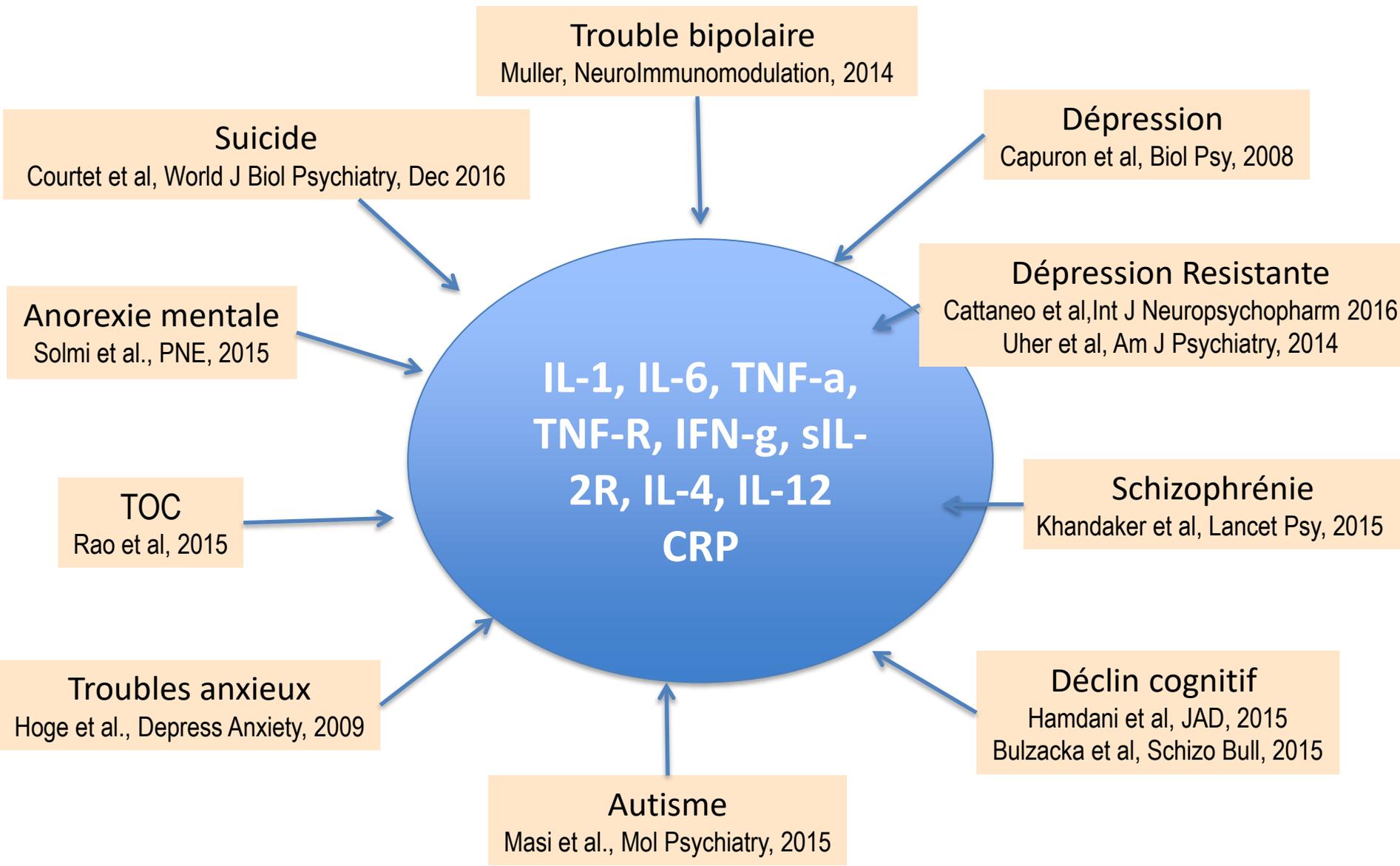
Symptoms:

- Sickness including social withdrawal
- Fatigue
- Loss of energy
- Cognitive dysfunction
- Anxiety



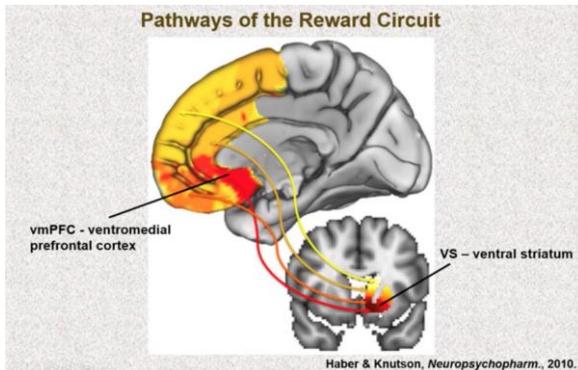
These depressive-like symptoms can be reversed by cytokine inhibitors

Inflammation et maladies psychiatriques

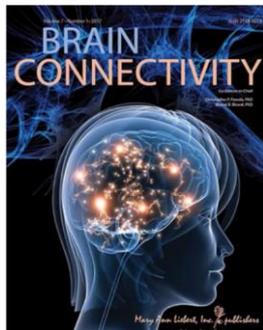


L'inflammation et le système nerveux central

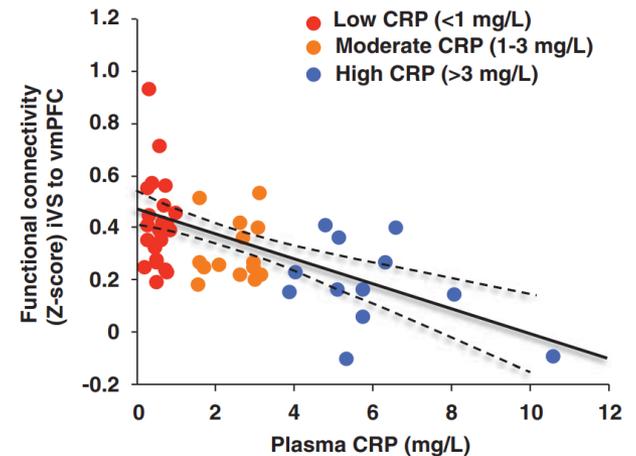
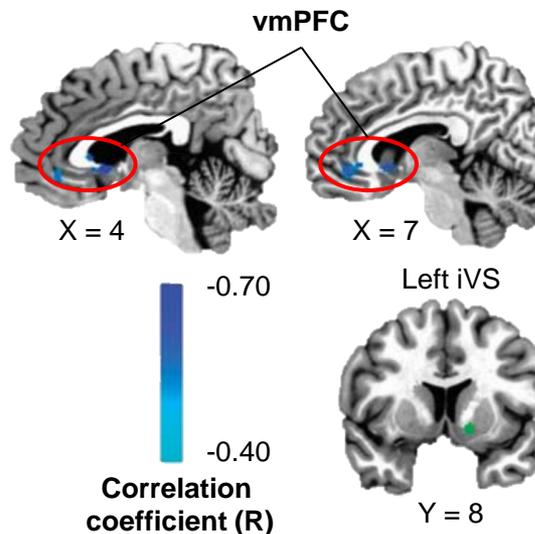
- Inflammation is linked to decreased functional connectivity within particular brain circuits in depressed patients¹ having elevated levels of C-Reactive Protein (**CRP**)²



Resting state connectivity



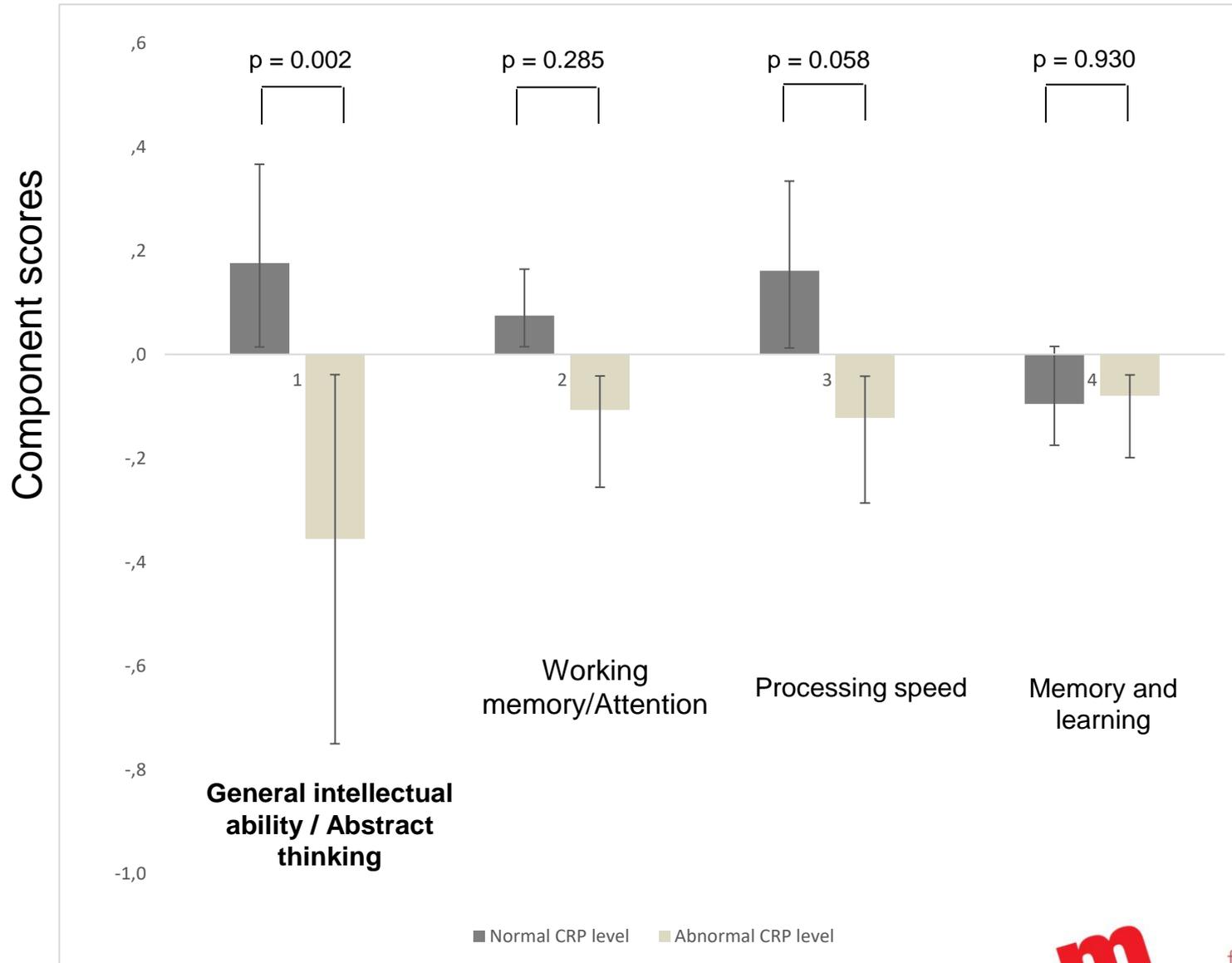
Inflammation decreases functional connectivity in reward circuits during resting state fMRI¹



1. Felger JC, et al. Mol Psychiatry 2016;21:1358–65;
2. Felger JC, et al. Mol Psychiatry 2020;25:1301–11;
3. Haber SN, Knutson B. Neuropsychopharmacol 2010;35:4–26.

CRP, c-reactive protein; fMRI, functional MRI; iVS, inferior ventral striatum; vmPFC, ventromedial prefrontal cortex.

Inflammation et schizophrénie : déclin cognitif et élévation de la C-Réactive Protéine (CRP) dans la schizophrénie



Inflammation and schizophrénie : Résistance au traitement antipsychotique et élévation de la C-Réactive Protéine

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
<https://doi.org/10.1007/s00406-018-0908-0>

SHORT COMMUNICATION



Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort

G. Fond^{1,4} · O. Godin^{1,2,3} · L. Boyer^{1,4} · F. Berna^{1,6} · M. Andrianarisoa^{1,2,3} · N. Coulon^{1,2,3} · L. Brunel^{1,2,3} · E. Bulzacka^{1,2,3} · B. Aouizerate^{1,5,14} · D. Capdevielle^{1,7} · I. Chereau^{1,8} · T. D'Amato^{1,9} · C. Dubertret^{1,10} · J. Dubreucq^{1,11} · C. Faget^{1,12} · S. Leignier^{1,11} · C. Lançon^{1,12} · J. Mallet^{1,10} · D. Misdrahi^{1,5,15} · C. Passerieux^{1,13} · R. Rey^{1,9} · A. Schandrin^{1,7} · M. Urbach^{1,13} · P. Vidailhet⁶ · P. M. Llorca^{1,8} · F. Schürhoff^{1,2,3} · M. Leboyer^{1,2,3} · the FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group

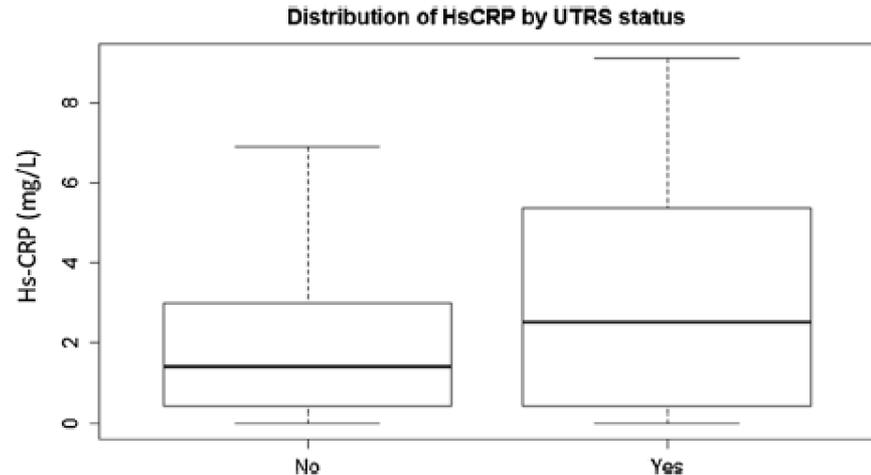


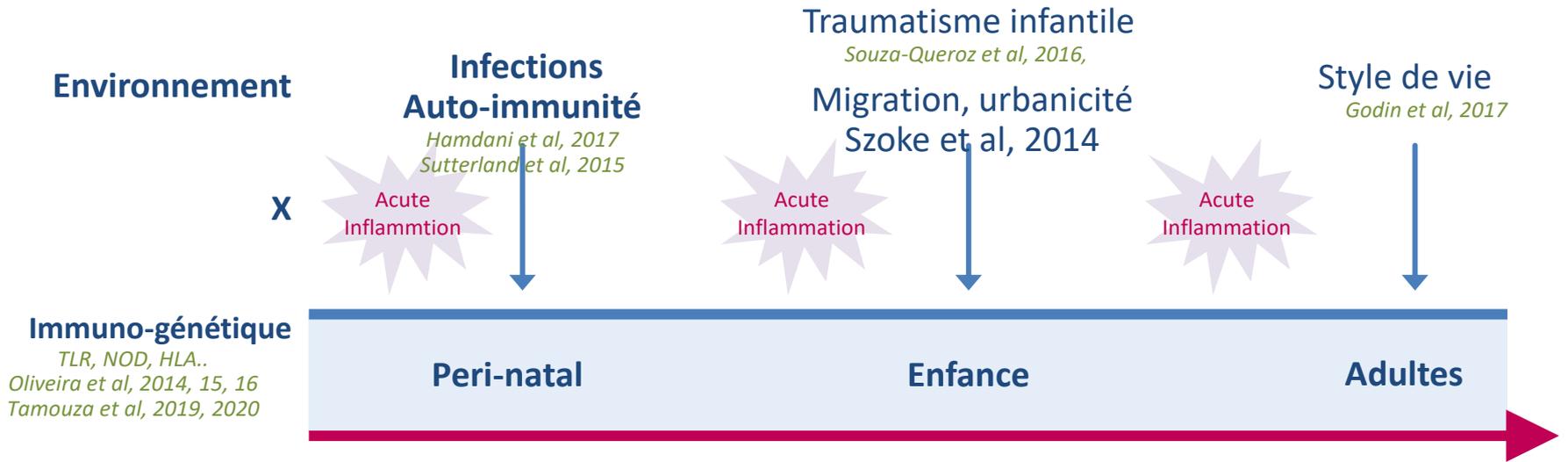
Fig. 1 Mean highly sensitive C-Reactive Protein levels (hs-CRP) differences between ultra-treatment resistant schizophrenia (UTRS) and non-UTRS stabilized outpatients with schizophrenia

D'où vient cette inflammation ?

- ◆ Les facteurs de risque environnementaux
 - L'exemple des infections
- ◆ Le terrain immuno-génétique
 - Le rôle du système HLA

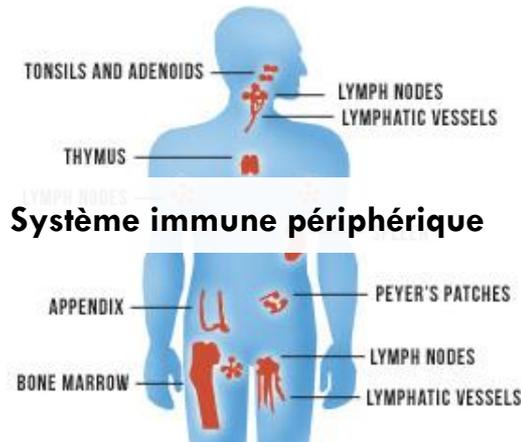
Causes

Interactions Gène x Environnement : à l'origine de l'inflammation...

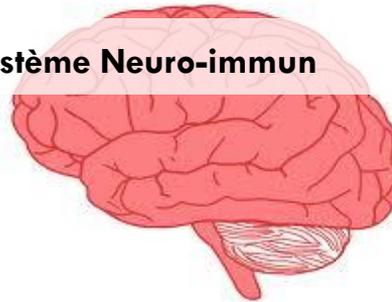


Inflammation de bas niveau
CRP, IL-6, TNF-&, IL1-B, IL-15...

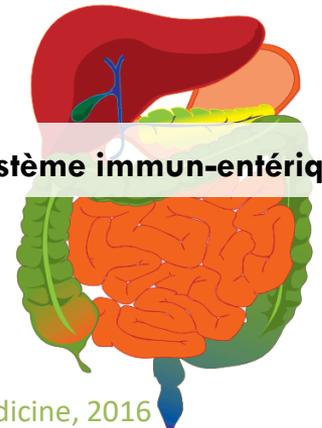
Dargel et al, 2016, 2017, Hamdani et al, 2016, Bulzacka et al, 2016



Système Neuro-immun



Système immunitaire entérique



Rev in Leboyer et al, BMC Medicine, 2016

Infections périnatales : Infections maternelles (sérologies) et risque accru de survenue de schizophrénie et de troubles bipolaires

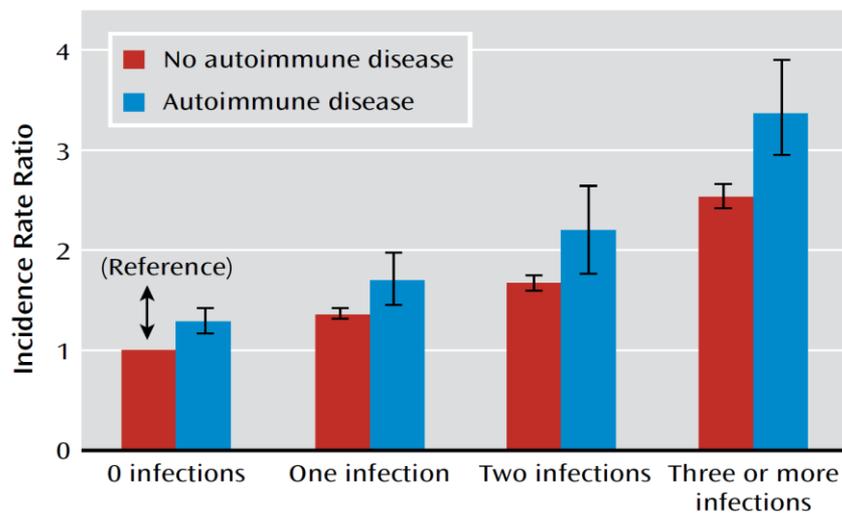
Maternal Infection	Cohort/ Country	Source of Sera	Schizophrenia	Bipolar Disorder
Influenza	CHDS	Maternal	3-fold increased risk	4.5-fold increased risk
<i>Toxoplasma gondii</i>	CHDS	Maternal	3-fold increased risk	--
	Denmark	Neonatal	Nearly 2-fold increased risk	--
	Sweden	Neonatal	3-fold increased risk	--
	CPP	Maternal	--	5-fold increased risk (Type I strain only)
	Denmark	Maternal	--	No association
	Denmark	Neonatal	--	No association
HSV-2	CHDS	Maternal	No association	--
	CPP	Maternal	1.6-fold increased risk Elevated antibody levels	--
	Denmark	Neonatal	1.6-fold increased risk	No association (Including HSV-2, HSV-1, CMV)

Note: CHDS, Child Health and Development Studies (United States); CMV, Cytomegalovirus; CPP, Collaborative Perinatal Project (United States); HSV-1, herpes simplex virus type 1; HSV-2, herpes simplex virus type 2.

Les maladies Autoimmune et les infections sont des facteurs de risque pour les psychoses et les troubles de l'humeur

Psychotic disorders

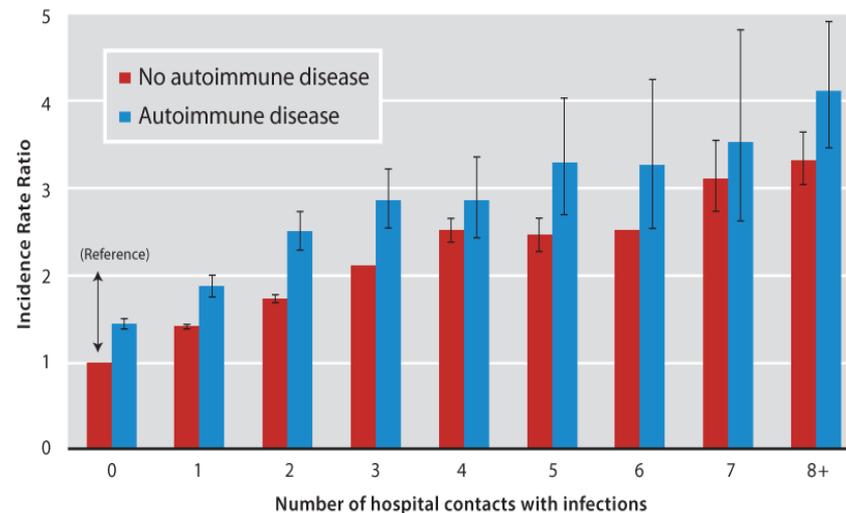
(N=3,56 million; Psychosis cases=39,076)



Benros et al. 2011, American Journal of Psychiatry

Mood disorders

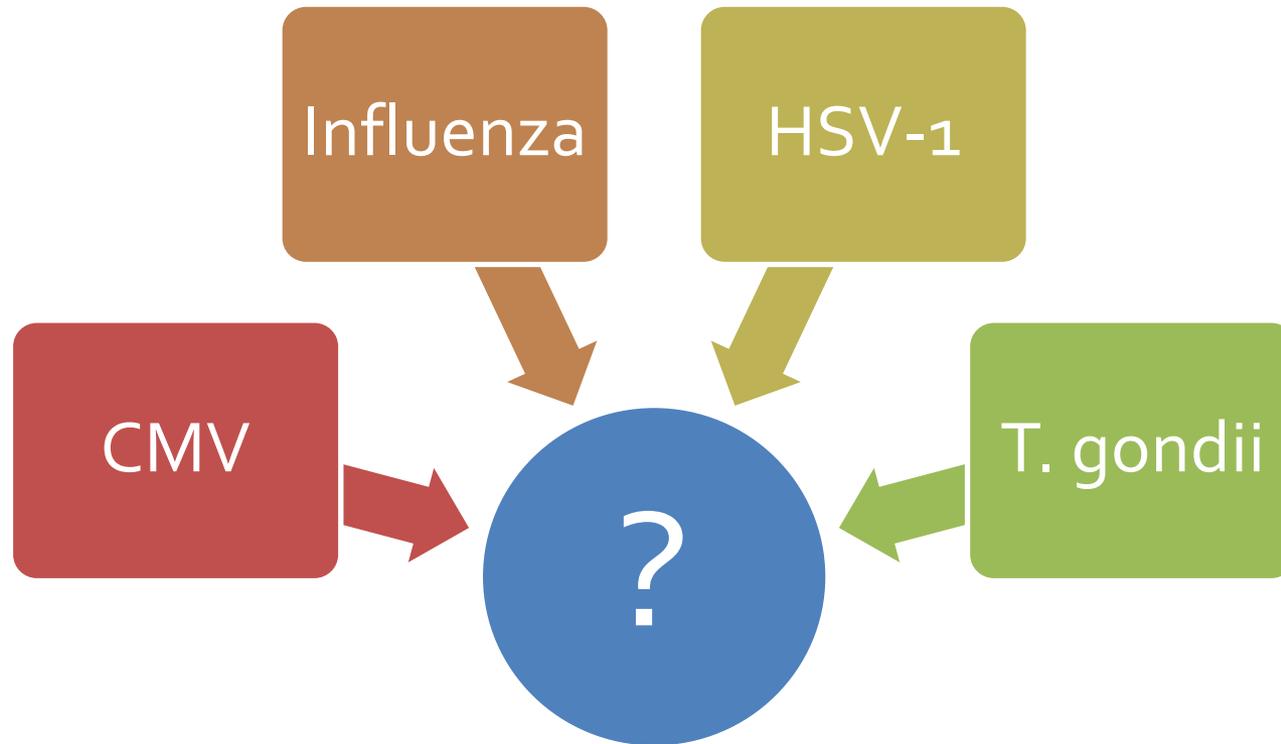
(N=3,56 million; Mood disorder cases=91,637)



Benros et al. 2013, JAMA Psychiatry

Marqueurs du dysfonctionnement immunitaires

Terrain immuno-génétique : expliquer la persistance des stigmates infectieux ?



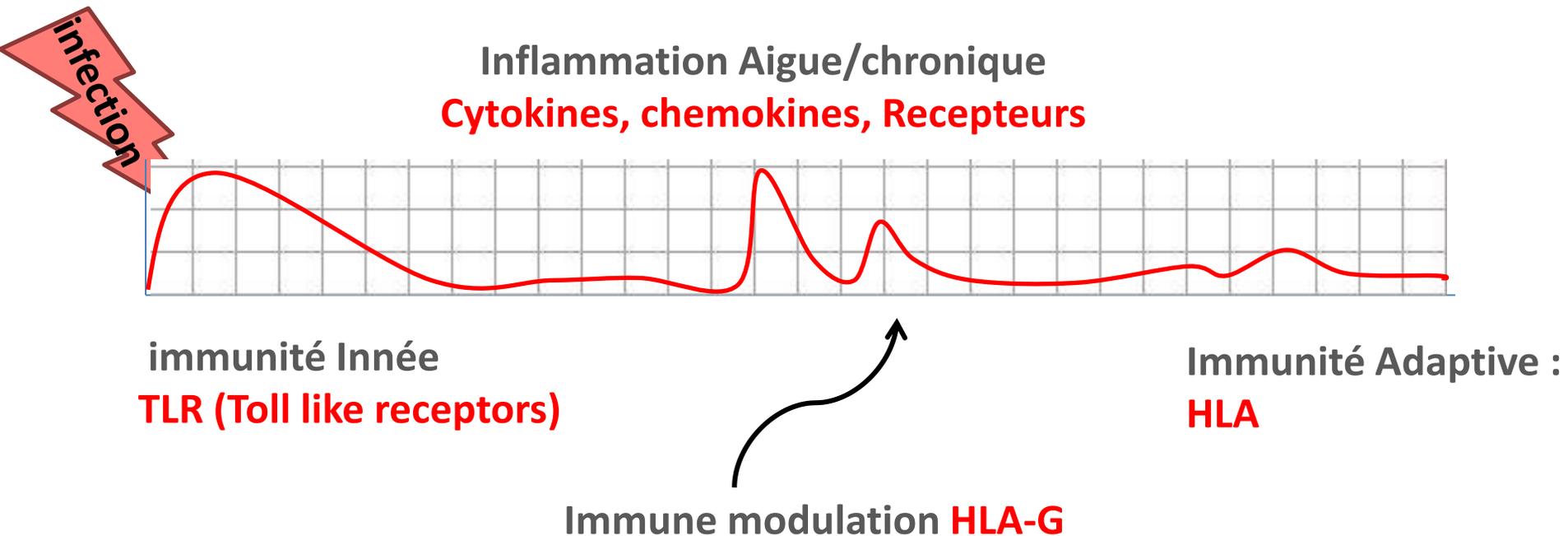
Interaction Gène x environnement ?

Arias et al, 2012, Brown et al, 2011, Hamdani et al, 2013; Parboosing et al, 2013

Terrain Immunogénétique

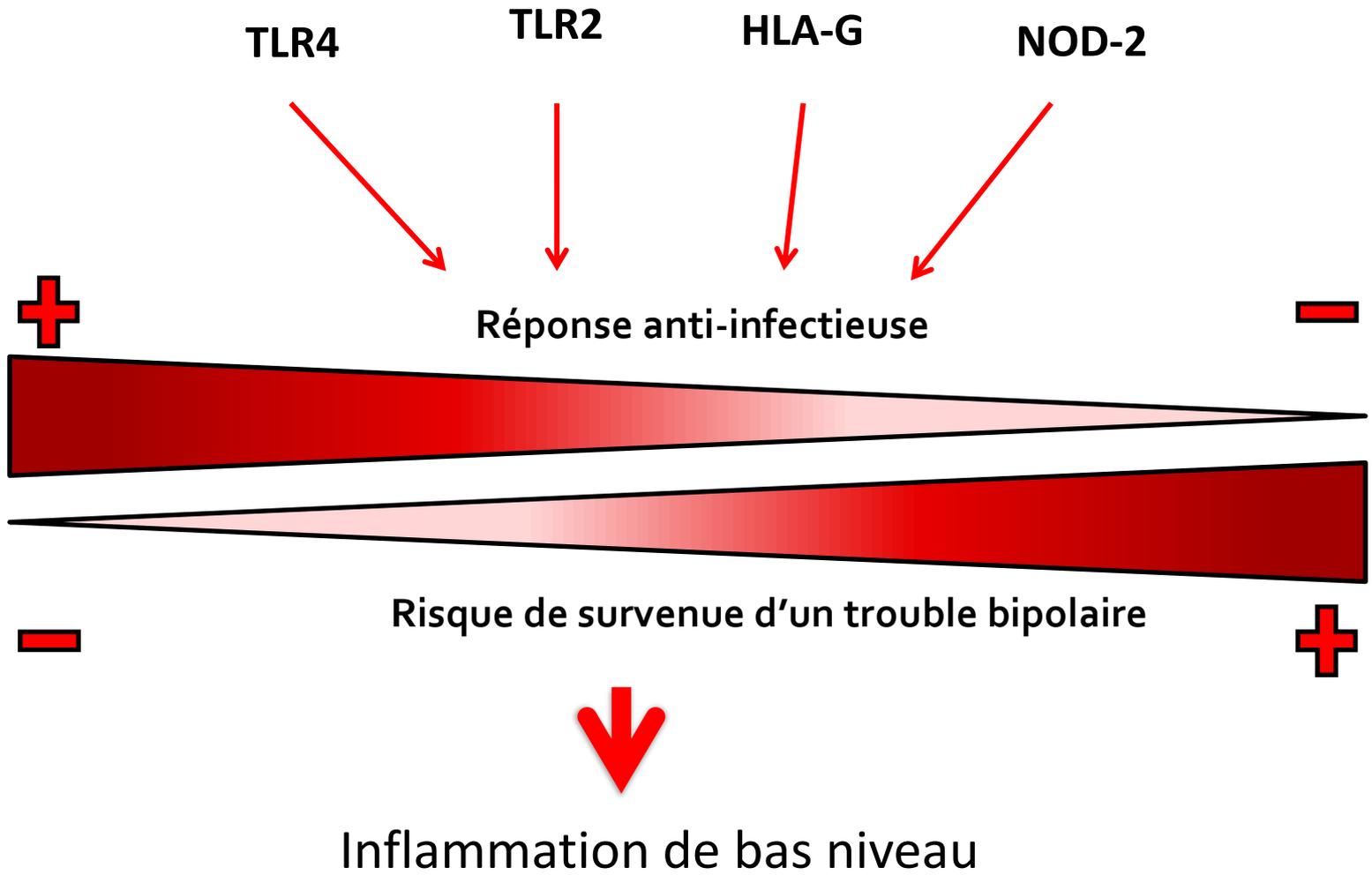
Diversité Immuno-génétique

- Influence type et sévérité des évènements infectieux
- Module la réponse inflammatoire
- Contribue à la sévérité de futurs tableaux cliniques en établissant, très tôt au cours de la vie des patterns de susceptibilité/protection neurodéveloppementaux



Marqueurs du dysfonctionnement immunitaire

Terrain immuno-génétique : diminution génétiquement déterminée de la réponse contre les pathogènes infectieux



Oliveira et al., 2013, 2014, 2015, 2016; Debnath et al, 2013

Conséquences psychiatriques de l'infection à COVID-19 : USA, Avril-Juin 2020



62 000 personnes COVID+ (pas hospitalisés, pas de passage aux urgences)

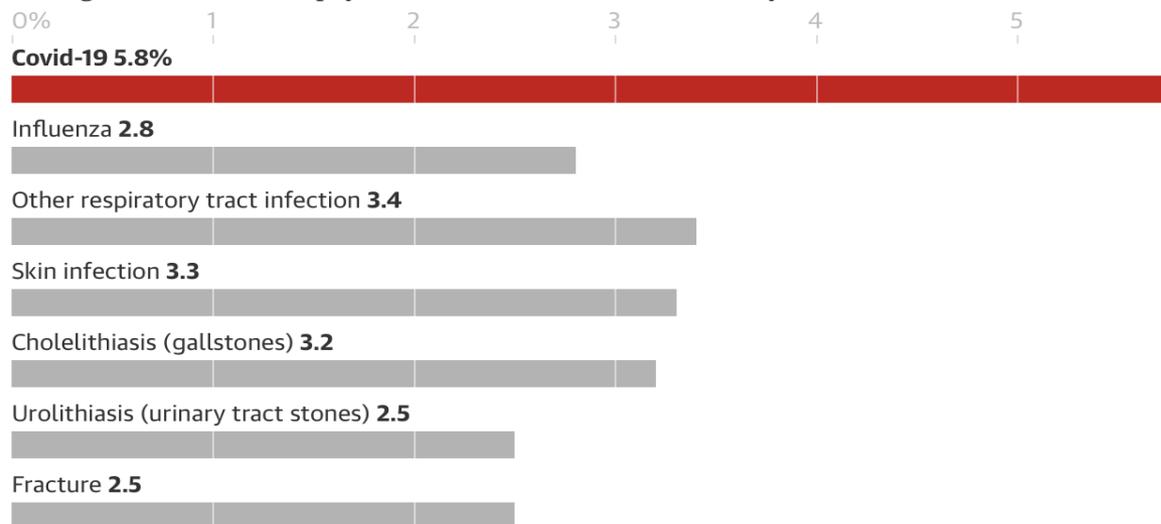
- Augmentation du risque de développer une maladie psychiatrique

Incidence : **18.1%** (14 à 90 jours post Covid)

- Augmentation spécifique au COVID

Survivors of Covid-19 appear to be at increased risk of developing a psychiatric condition as a consequence of the disease

% diagnosed with a first psychiatric disorder within 14-90 days of a health event



Guardian graphic | Source: department of psychiatry, University of Oxford

Conséquences psychiatriques de l'infection à COVID-19 : USA, Avril-Juin 2020

NEWS RELEASE 6-APR-2021

The Lancet Psychiatry: Largest study to date suggests link between COVID-19 infection and subsequent mental health and neurological conditions

THE LANCET

17% troubles anxieux

14% dépression

7% addiction

5% insomnie

Psychoses: 0,9% sans hospitalisation; 2,8% après REA; 7% après COVID-
encephalopathie

44% plus grand risque de développer des troubles psychiatrique ou cognitif après
la COVID-19 **qu'après une grippe**



NEWS RELEASE 6-APR-2021

The Lancet Psychiatry: Largest study to date suggests link between COVID-19 infection and subsequent mental health and neurological conditions

THE LANCET

17% anxiety disorders
14% mood disorders
7% substance use disorders
5% insomnia

Psychosis: 0,9% without hospitalisation; 2,8% after ICU admission; 7% after COVID-encephalopathy

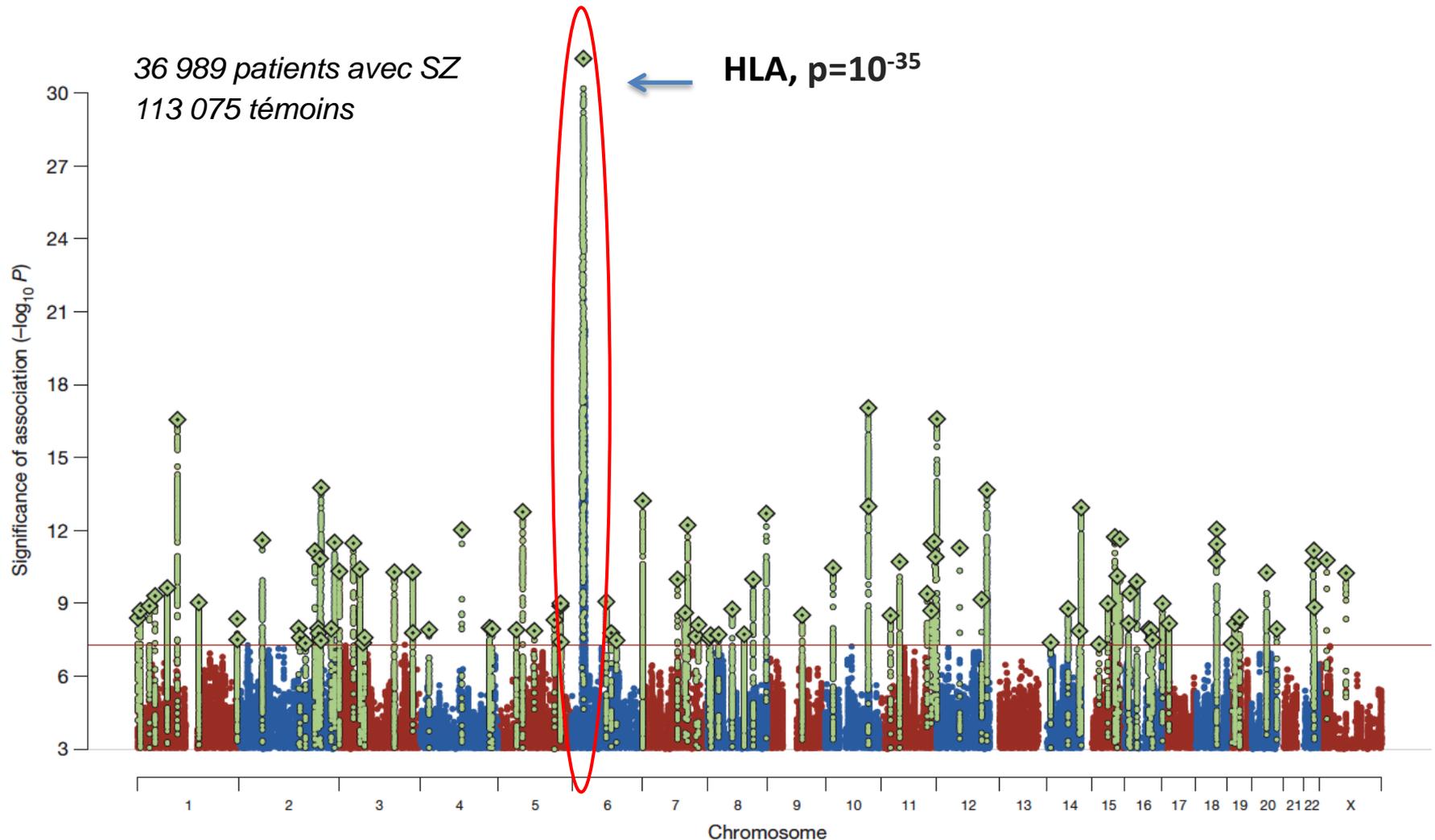
44% greater risk of neurological and mental health diagnoses after COVID-19 **than after flu**

Taquet et al. LANCET PSYCHIATRY 2021



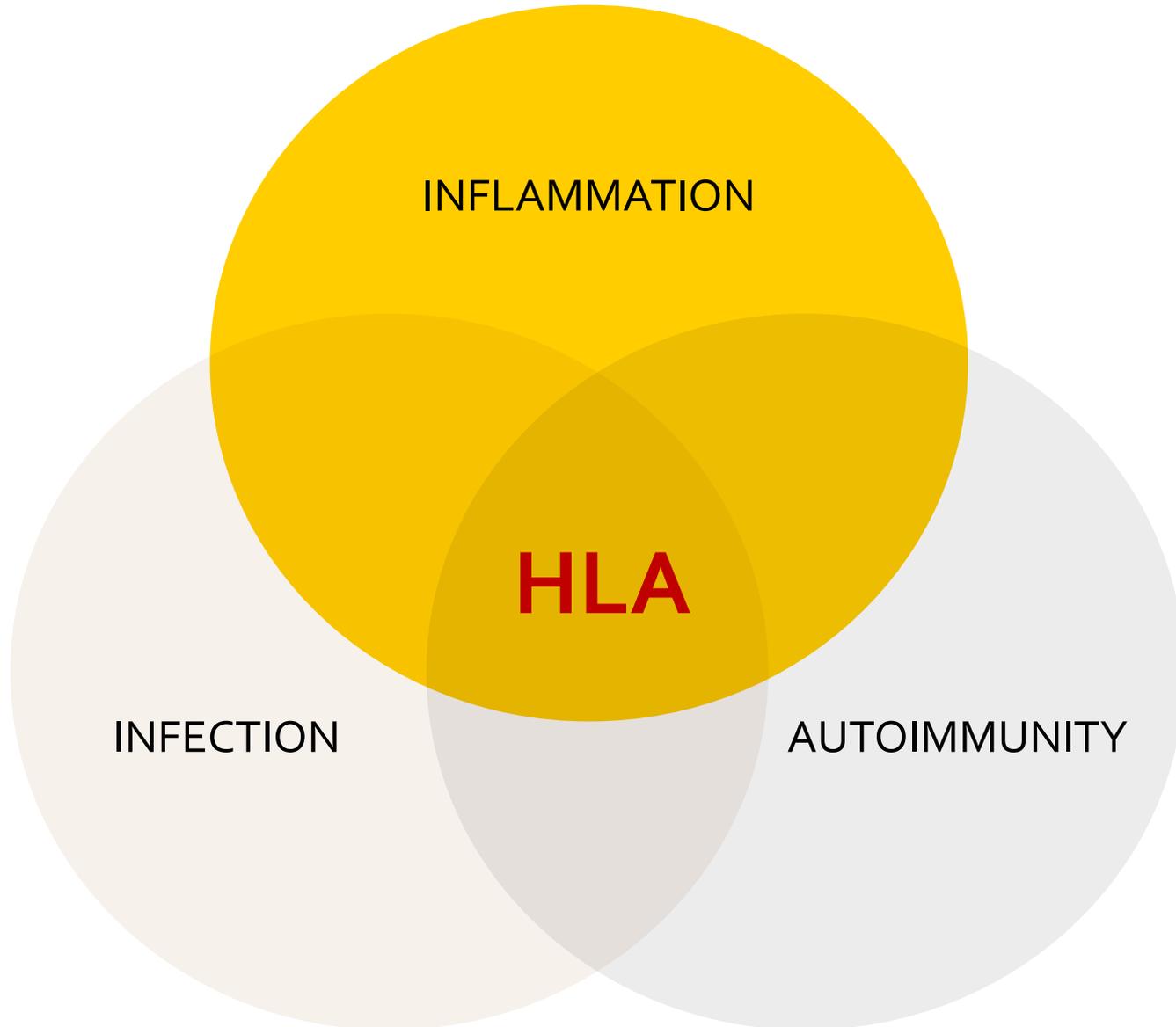
Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium*

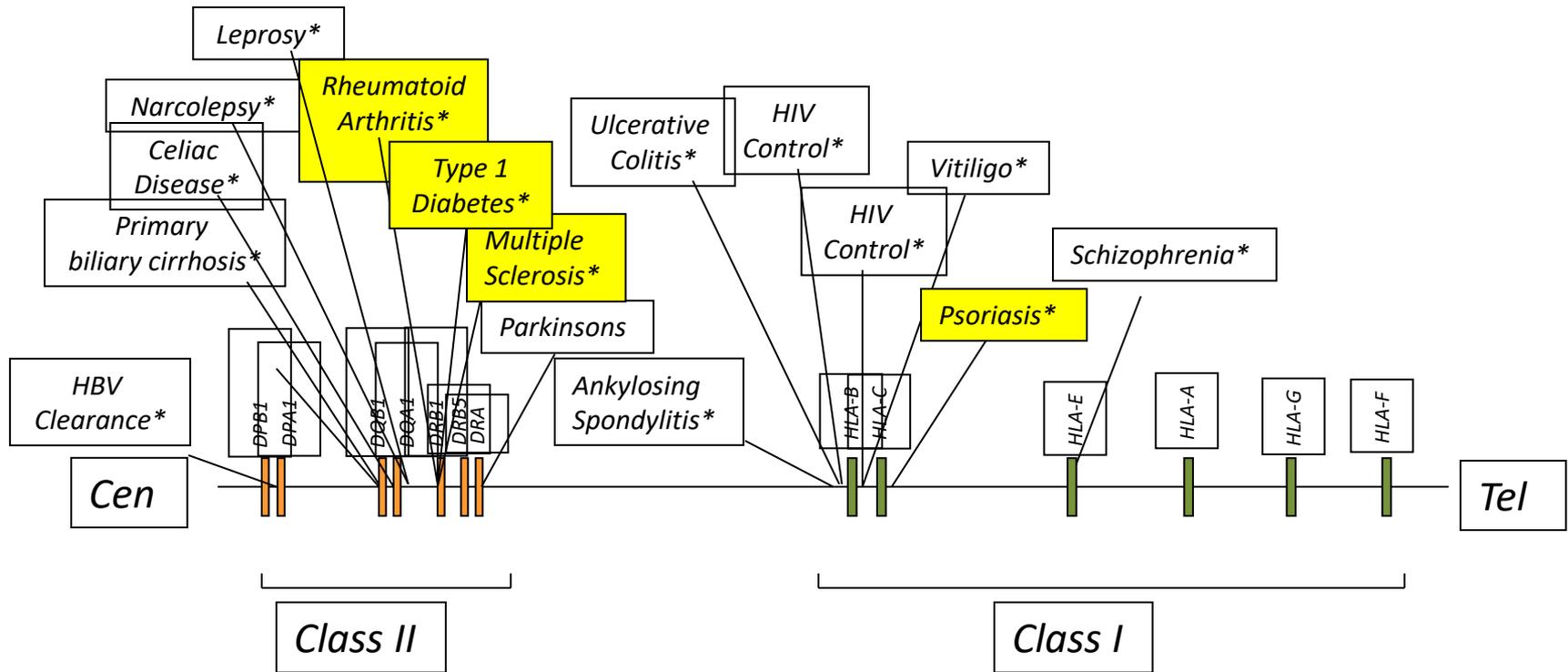


Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, *Nature*, 2014.

The role of HLA (Human Leukocyte Antigen) system



HLA (HLA (Human Leukocyte Antigen): the most associated cluster to immune related disorders such as auto-immune disorders and susceptibility to infections



- Autoimmune
- Cancer
- Viral
- Bacterial
- Others

*** Top Hit**

Auto-immune psychosis : . Personal history of autoimmune diseases

Association between psychotic disorders **and** auto-immune disorders

Cohort of 3.57 million births in Denmark linked to psychiatric and hospital register :
 increased risk for auto-immune disorder in patients with BP or SZ increased from 1.3 to 5.6

Table 2. Adjusted relative risks of bipolar disorder and schizophrenia according to time since first contact with each autoimmune disease

Autoimmune disease ^b	Bipolar disorder (n = 9,920)			Schizophrenia (n = 20,317)		
	No. cases ^c	Relative risk ^a		No. cases ^c	Relative risk ^a	
		Concurrent ^d	Delayed ^e		Concurrent ^d	Delayed ^e
<u>Thyrotoxicosis</u>	28/16	1.9	1.5	28/18	1.9	2.1
Thyroiditis	1/0	–	–	3/1	–	–
<u>Type 1 diabetes</u>	28/39	1.3	1.1	59/49	1.7	1.0
Primary adrenocortical insufficiency	2/2	–	–	1/2	–	–
Multiple sclerosis	18/12	2.0	1.0	11/8	1.0	0.8
Guillain-Barré syndrome	3/8	–	2.4	4/10	–	2.2
<u>Iridocyclitis</u>	11/11	1.8	1.8	17/10	1.8	1.3
<u>Crohn's disease</u>	16/22	1.9	1.8	11/28	0.7	1.7
Ulcerative colitis	31/23	1.8	1.0	28/35	1.0	1.2
<u>Autoimmune hepatitis</u>	0/7	–	3.0	12/15	5.4	5.6
Celiac disease	3/0	–	–	4/5	–	1.8
Psoriasis vulgaris	22/13	2.3	0.9	28/23	2.0	1.4
Seropositive rheumatoid arthritis	26/13	1.8	0.8	12/12	0.8	0.8
Juvenile arthritis	1/3	–	–	2/12	–	1.4
Polymyalgia rheumatica	4/1	–	–	0/1	–	–
Scleroderma	0/1	–	–	1/2	–	–
<u>Systemic lupus erythematosus</u>	3/4	–	–	5/2	2.0	–
Sjogren's syndrome	2/2	–	–	6/1	3.8	–
Ankylosing spondylitis	1/4	–	–	4/4	–	–
<u>Any of 30 autoimmune diseases</u>	182/176	1.7	1.2	228/238	1.4	1.3

Concurrent = 4 years

Delayed > 5 years

Auto-Immune psychosis

3. Disease specific adaptive immune response in the affected target tissue

100 patients with auto-antibodies against brain receptors and psychiatric symptoms

TABLE 1 | Classification of encephalitis groups in the present study and commonly associated clinical features.

Encephalitis groups of the present study	Antibodies	Number of patients	Psychiatric symptoms	Additional symptoms	Typical patient
(A) NMDAR encephalitis (n = 53)	NMDA receptor	n = 53 (53%)	Psychosis, schizophreniform illness, catatonia, hallucinations, aggression	Epileptic seizures, dyskinesia, autonomic instability, speech dysfunction, decreased consciousness	Young women, association with ovarian teratomas
(B) Non-NMDAR cell surface antigens (n = 24)	Caspr2	n = 4 (4%)	Insomnia, panic attacks, schizophreniform illness, depression	Morvan syndrome, neuromyotonia, muscle spasms, fasciculations	Middle age or elderly patients, may be associated with thymoma
	LGI1	n = 14 (14%)	Amnesia, confusion, memory deficits, depression	Limbic encephalitis, faciobrachial dystonic seizures, hyponatremia	Middle age or elderly patients, male:female (2:1), may be associated with thymoma
	Metabotropic glutamate receptor 5	n = 2 (2%)	Behavioral changes, emotional instability, memory deficits	Limbic encephalitis, Ophelia syndrome	Young adults, may be associated with Hodgkin's lymphoma
	Glycine receptor	n = 1 (1%)	Behavioral changes, schizophreniform syndrome	Stiff-person syndrome (SPS) or progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, hyperekplexia	middle age or elderly patients, may be associated with thymomas and lymphomas
	(C) Antibodies against intracellular antigens (n = 23)	Synaptic antigens anti-GAD antibodies	n = 9 (9%)	Schizophreniform illness, autism, attention-deficit/hyperactivity disorder	Limbic encephalitis, seizures, SPS, brainstem dysfunction, ataxia
Onconeural antigens: anti-Yo, -Hu, -CV2, -Ri, -Ma2 antibodies		n = 14 (14%)	Behavioral changes	Limbic encephalitis, cerebellar degeneration, sensory neuropathy	Elderly patients, often with malignant tumors (small-cell lung carcinoma, Hu; testicular seminoma, Ma2)

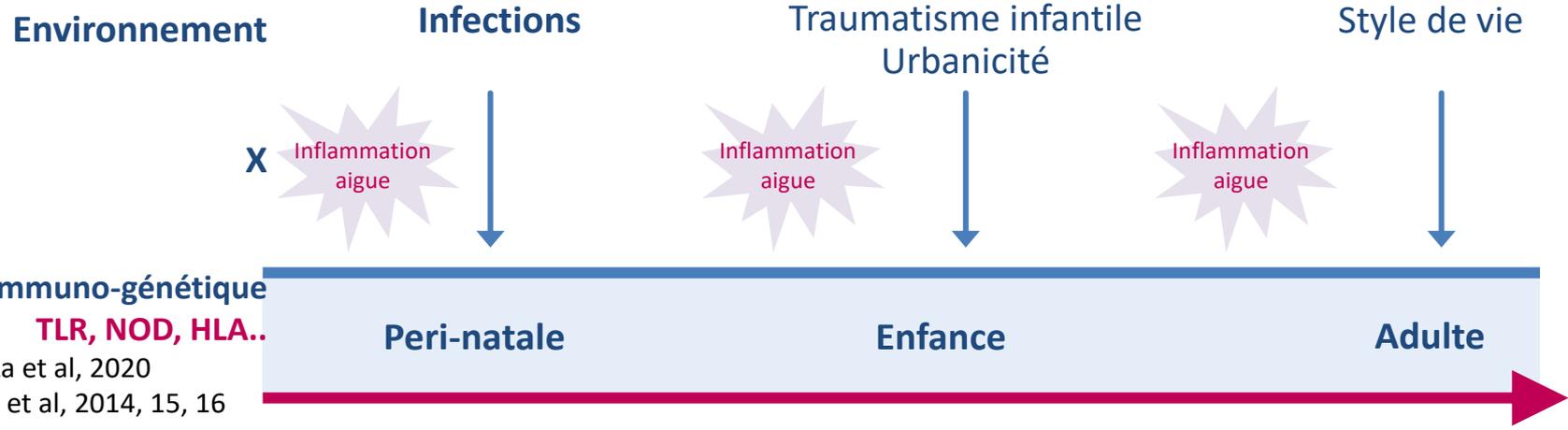
NMDAR, N-methyl-D-aspartate-receptor; LGI1, leucine-rich glioma inactivated 1; Caspr2, contactin associated protein 2.

Conséquences de l'inflammation dans les psychoses identifier des sous-groupes homogènes de patients

- ◆ Human Endogenous Retrovirus (HERV-W)
- ◆ Psychoses auto-immunes
- ◆ Syndrome Métabolique

Cibles

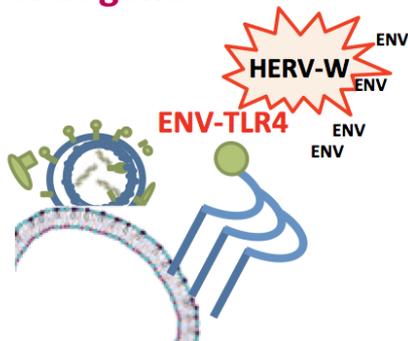
Les conséquences de l'inflammation...: vers l'identification de sous-groupes homogènes



Inflammation de bas niveau

Dargel et al, 2016, 2017, Hamdani et al, 2016, Bulzacka et al, 2016

(1) Retrovirus humain endogène



Perron et al, Trans Psychiatry, 2012

(2) Psychoses Auto-Immunes



Jezequel et al, Nature Comm, 2017

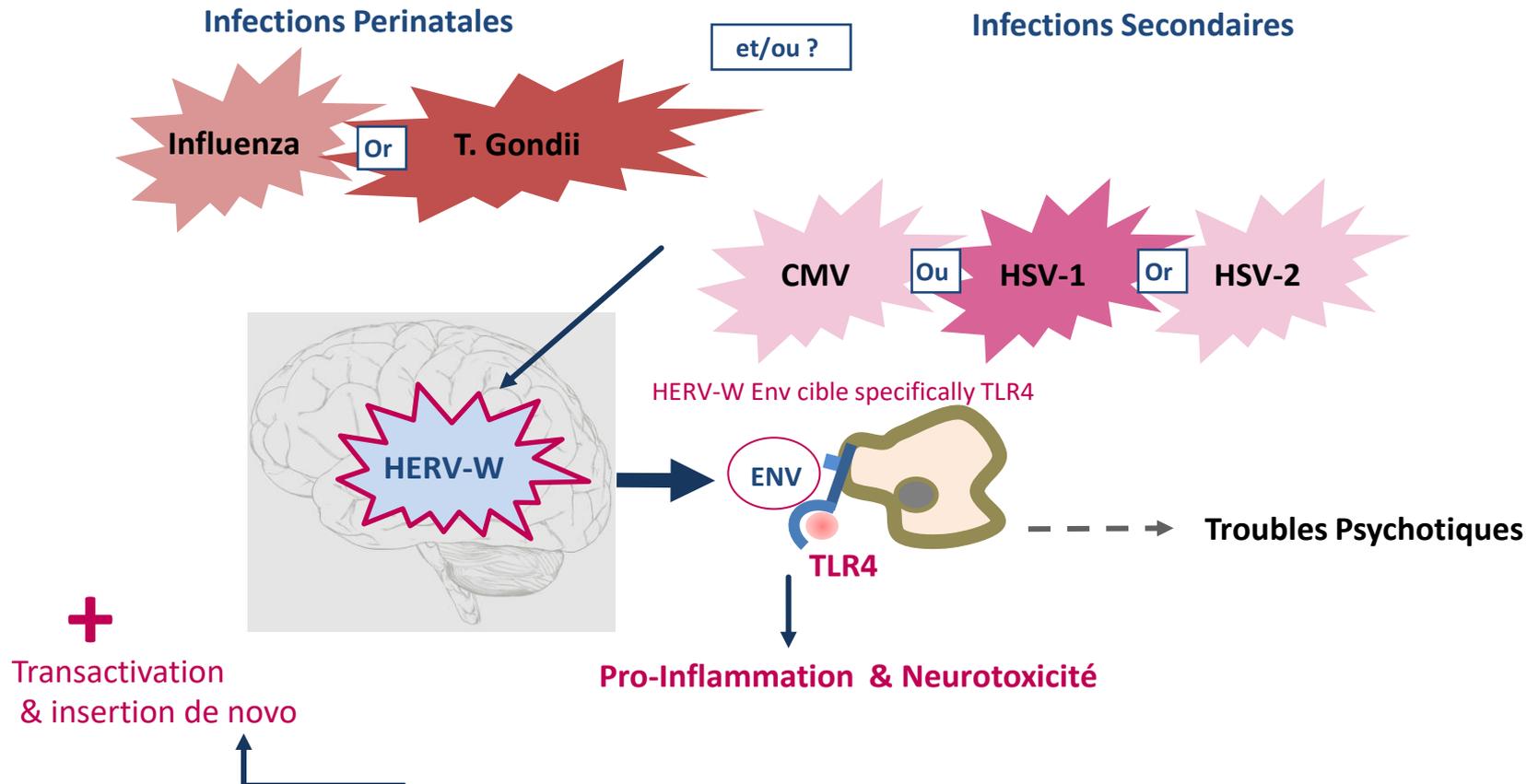
(3) Syndrome Métabolique

	IDF (2009)
	Présence d'au moins 3 des critères suivants
HTA	≥ 130/85 mmHg ou tt anti-HTA
Dyslipidémie	TG ≥ 1,7 mmol/L ou HDL-C < 1,0 mmol/L (H), < 1,3 mmol/L (F)
Obésité abdominale	tour de taille > 94 cm (H) et > 80cm (F)
Autres	Glycémie à jeun ≥ 6,1 mmol/L

Godin et al, 2014, 2015



HYPOTHESES Certains agents infectieux activent, pendant des fenêtrés de temps spécifiques, le Retrovirus Human Endogène (HERV-W), entraînant des effets neurotoxiques et pro-inflammatoires



De l'activation des Retrovirus Human Endogènes aux auto-anticorps

Certains agents infectieux agissent pendant différentes périodes cibles pour activer le retrovirus Humain Endogène (HERV-W), déclenchent une inflammation et induisant la production d'auto-anticorps contre des récepteurs cérébraux

Environnement

• Exposition à des agents infectieux

x

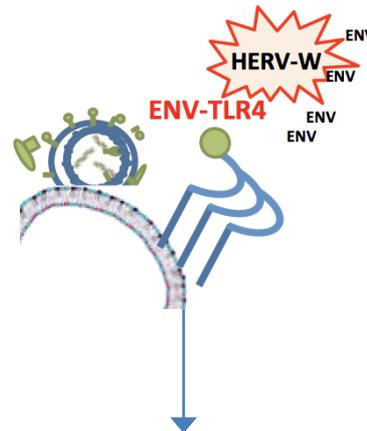
Immuno-génétique

TLR4, HLA

Infections



Retrovirus Humain Endogène (ENV-HERV-W)



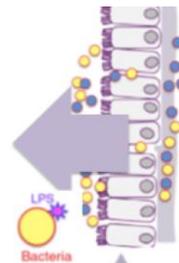
Perron et al, Trans Psychiatry, 2012

Johansson et al. Science advances 2020

Inflammation de bas niveau

CRP, IL-6, TNF-&, IL1-B

Auto-anticorps contre des récepteurs cérébraux



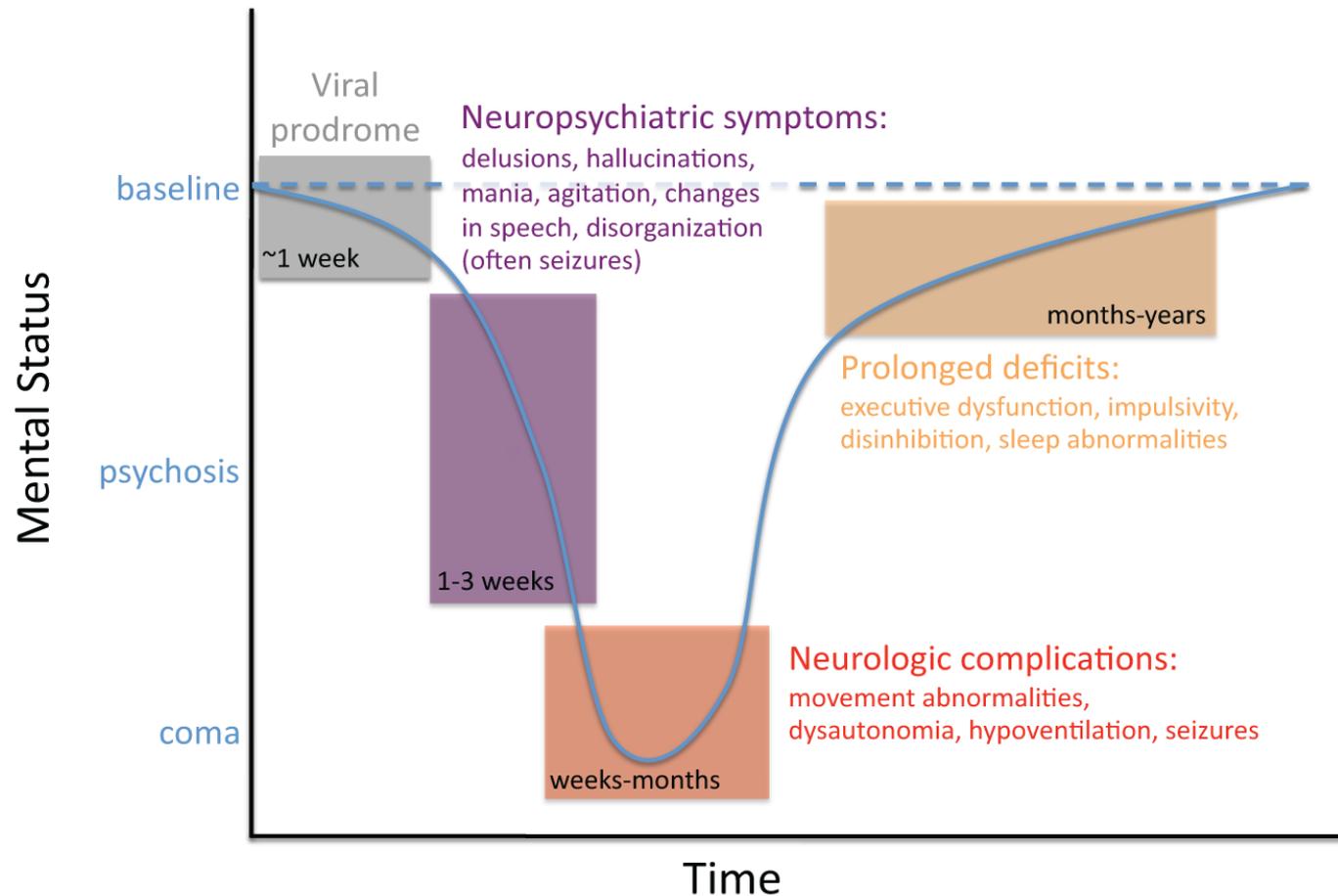
Jezequel et al, Nature Comm, 2017

Conséquences de l'Inflammation Auto-Anticorps centraux

Auto-Anticorps contre le Récepteur NMDA

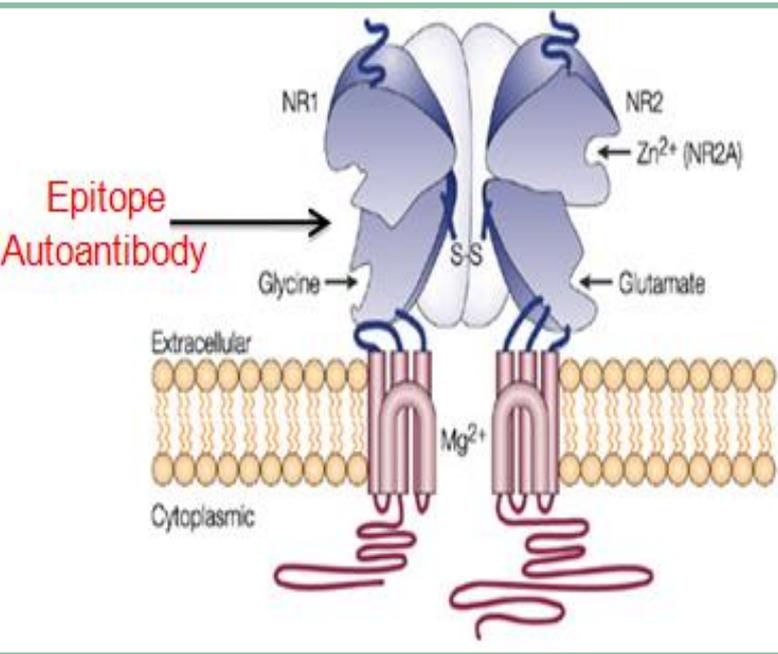
The Emerging Link Between Autoimmune Disorders and Neuropsychiatric Disease

Matthew S. Kayser, M.D., Ph.D.
Josep Dalmau, M.D., Ph.D.



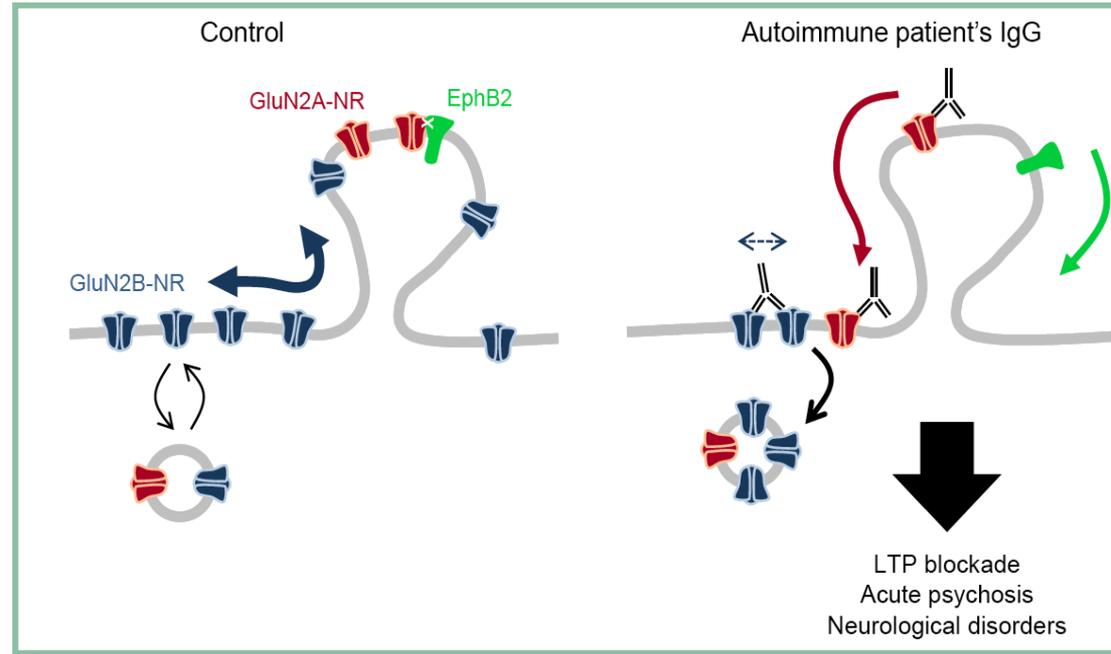
Pathophysiologie d'une maladie auto-immune ciblant les synapses

Anticorps contre le Récepteur NMDA : l'encéphalite limbique



Anticorps contre NMDA -R :

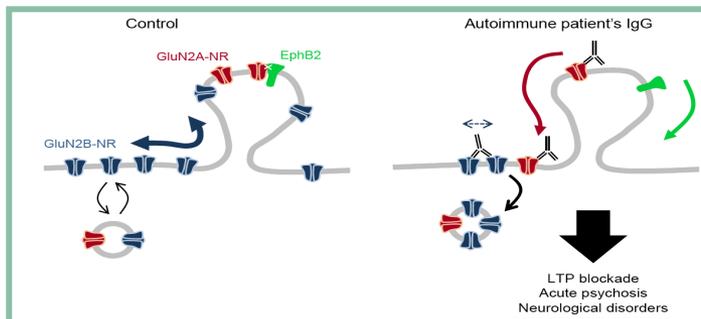
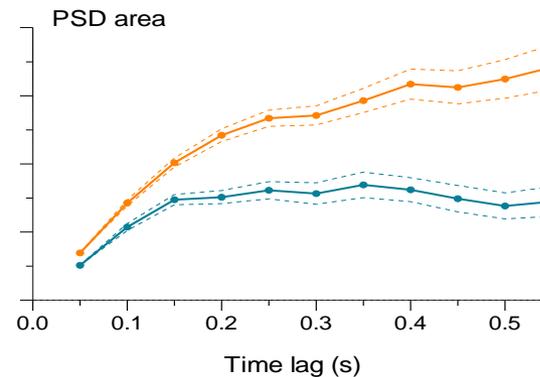
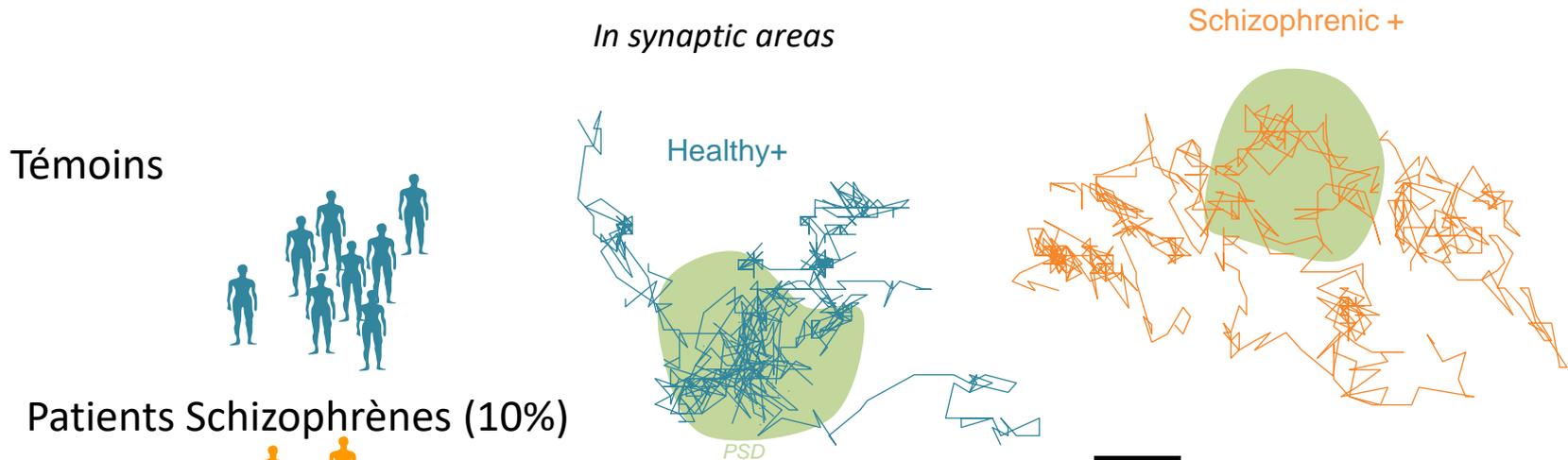
Une protéine Ig-G dirigée contre la sous-unité extracellulaire NR1 du Récepteur NMDA



1. La liaison entre l'anticorps du récepteur NMDA favorise leur internalisation et leur dégradation, entraînant une diminution dramatique des RNMDA et de la transmission glutamatergique
2. Effet réversible avec la suppression de l'auto-anticorps anti NMDA-R avec immunothérapie (perfusion IgG, corticoïdes, anti-TNF alpha-a)

La neuro-imagerie moléculaire montre que les anticorps anti NMDA-R du sérum des patients schizophrènes, mais pas ceux des témoins, modifient la dynamique des NMDA-R au niveau synaptique

Single nanoparticle tracking in synaptic areas

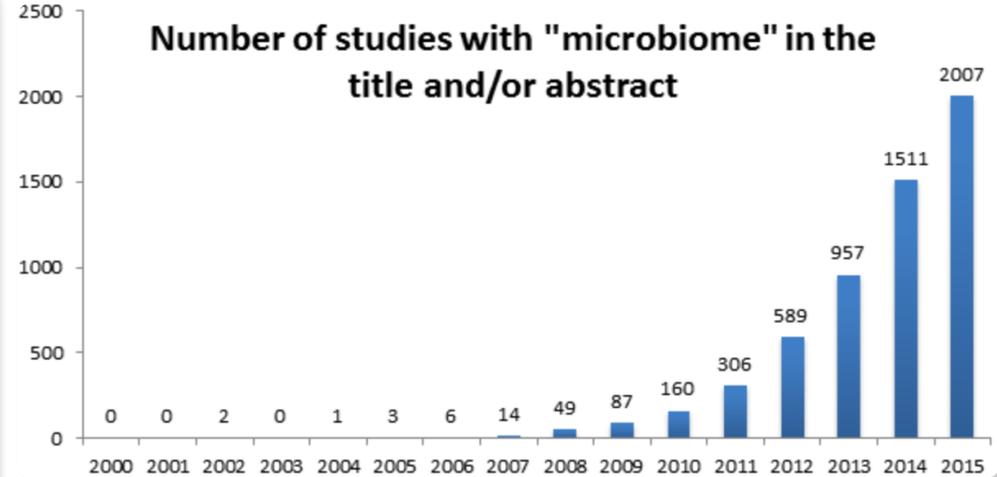
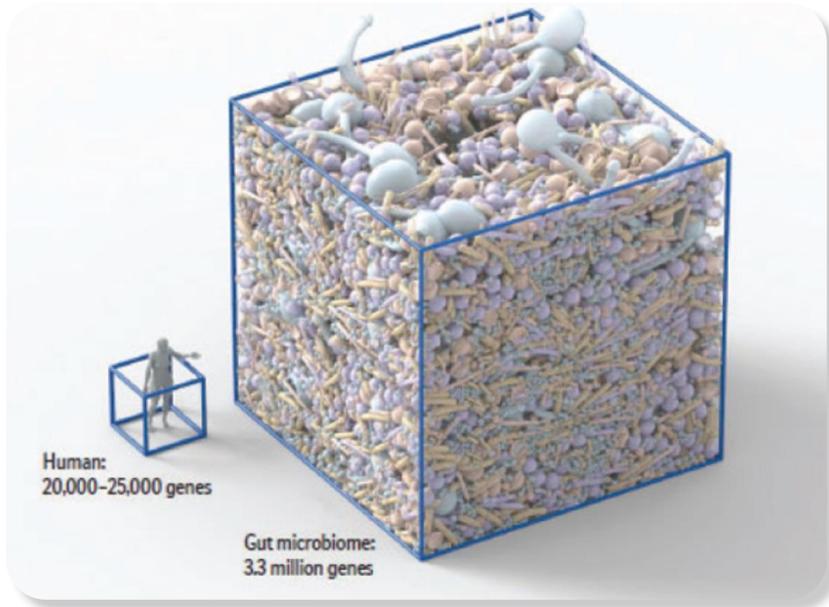


Jezequel et al., Nature Comm, 27 Nov 2017
Jezequel et al, Biol Psy, Juin 2017

Conséquences de l'Inflammation

Nous sommes plus bactériens qu'humain !

La science du microbiote (flore microbienne) est en train de changer l'histoire



L'inflammation dans les psychoses : vers la médecine de précision en psychiatrie ?

- ◆ Les patients psychotiques
« inflammés »

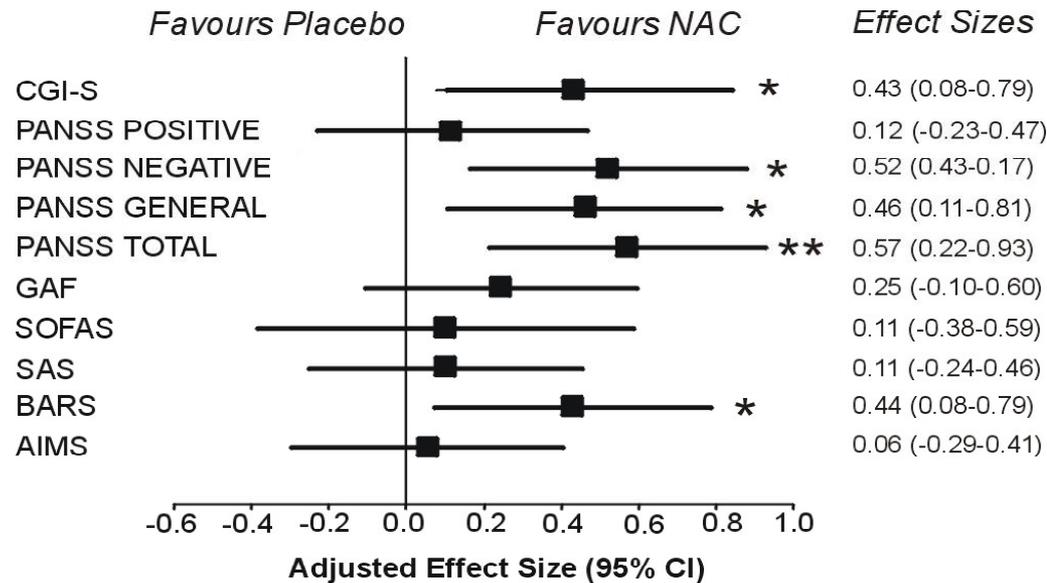
Des cibles
thérapeutiques

Comment est ce que les données immuno-inflammatoires guident le traitement pathway :

Re-positionnement de traitements anti-inflammatoires

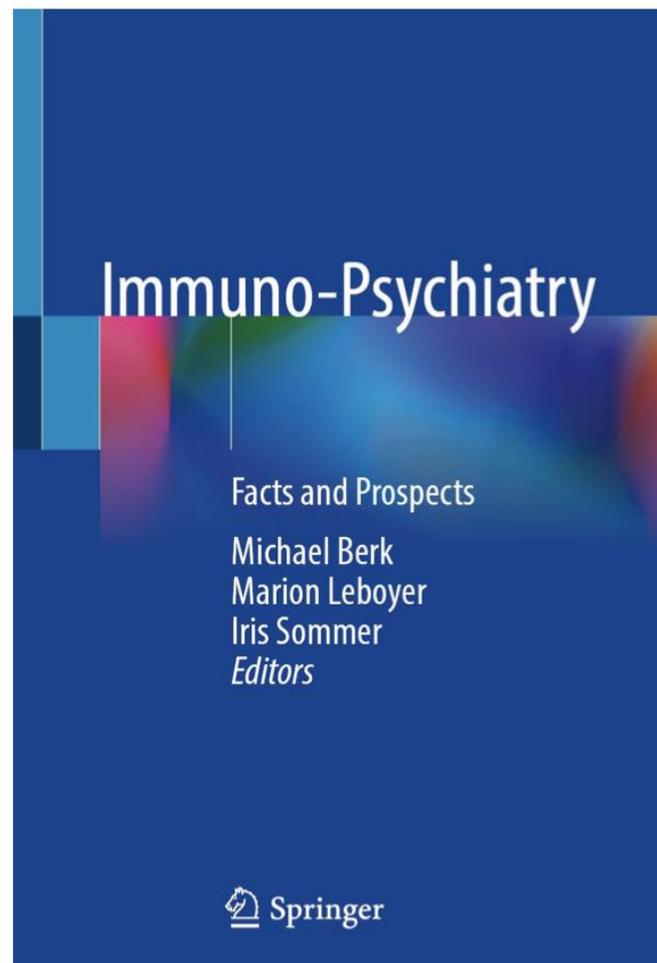
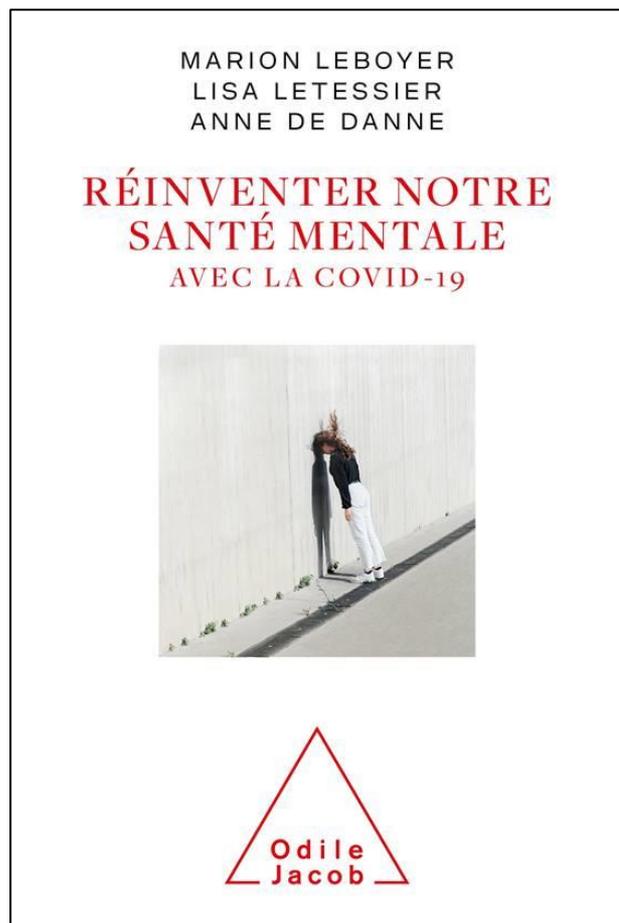
NAC (N Acetyl-Cysteine) dans la Schizophrénie

- **NAC** est un inhibiteur des cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6), un anti-oxydant qui a des effets neurotrophiques



- Add on de 1g de NAC deux fois par jour pendant 6 mois chez 140 patients Schizophrènes chroniques
- Moyenne effet positif = 0.45

Pour en savoir plus...



Remerciements

CNRS, Institut Magendie
Laurent Groc, BORDEAUX

Inserm, service de Neuro-Oncologie
Jérôme Honorat, LYON

Institut Pasteur,
Uwe Maskos, PARIS

CNRS, Sofia-Antipolis
Nicolas Glaichenhaus, NICE

Geneuro Innovation
Hervé Perron, GRENOBLE et GENEVE

**AP-HP, Pôle de Psychiatrie,
HU H MONDOR**

Université Paris-Est-Créteil

Marianne Foiselle

Ryad Tamouza

Centre expert pour les troubles
Bipolaires et la Schizophrénie

Agnes Pelletier, Sevan Hotier

Andréi Szoke, Baptiste Pignon

Franck Schurhoff

**Inserm U955, Institut Mondor de
Recherche Biomédicale, IMRB,
CRETEIL**

lab Neuro-Psychiatrie

Translationnel

Wahid Boukouaci

Stéphane Jamain

CRB/CIC Mondor , CRETEIL

Bijan Galeh, Caroline Barrau,

Philippe LeCorvoisier

