

# Focus sur la schizophrénie : infections, auto-immunité et dysbiose intestinale

**Pierre Ellul, Guillaume Fond**

DANS **L'INFORMATION PSYCHIATRIQUE 2016/10 Volume 92** , PAGES 797 À 802  
ÉDITIONS **JLE**

ISSN 0020-0204

DOI 10.1684/ipe.2016.1559

Date de mise en ligne : 03/01/2017

Article disponible en ligne à l'adresse

<https://stm.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2016-10-page-797?lang=fr>



Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...  
Scannez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.



**Distribution électronique Cairn.info pour JLE.**

Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur [cairn.info/copyright](http://cairn.info/copyright).

Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.

## Focus sur la schizophrénie : infections, auto-immunité et dysbiose intestinale

Pierre Ellul<sup>1</sup>  
Guillaume Fond<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Clinique Jeanne d'Arc-  
Hôpital Privé Parisien,  
55 rue du cdt Mouchotte,  
94160 Saint-Mandé, France  
Université Paris-Est, Inserm U955,  
Fondation FondaMental, Créteil, France

<sup>2</sup> CHU Carquefou, Nîmes, France

**Résumé.** La schizophrénie est une maladie dont l'étiologie reste méconnue. Elle est sous-tendue par l'intrication de mécanismes génétiques, environnementaux et immuno-inflammatoires. Le microbiote intestinal représente un écosystème complexe symbiotique de bactéries retrouvé au sein de l'appareil digestif. Ses fonctions sont multiples et les études actuelles indiquent qu'il joue un rôle fondamental dans le développement et le fonctionnement du système nerveux central. Les études récentes se sont intéressées aux perturbations du microbiote retrouvé chez les patients souffrant de schizophrénie. Ces perturbations sont d'un intérêt majeur pour une meilleure compréhension des mécanismes biologiques de la schizophrénie mais aussi pour le développement de nouveaux traitements. Le but de cette revue est de synthétiser les données sur l'association existante entre dysbiose du microbiote intestinal et étiopathogénie de la schizophrénie.

**Mots clés :** appareil digestif, intestin, schizophrénie, étiologie, bactériologie, système nerveux central, maladie inflammatoire, déficit immunitaire, microbiote intestinal, dysbiose intestinale

**Abstract. Focus on schizophrenia: infections, autoimmunity and intestinal dysbiosis.** The pathophysiological pathways of schizophrenia onset remain primarily unknown to date. Gut microbiota is increasingly considered as a symbiotic partner for the host's brain development and functioning. The aim of the present review was to synthesize recent data exploring the link between the dysbiosis of intestinal microbiota and the etiopathogenesis of schizophrenia.

**Key words:** digestive system, intestine, schizophrenia, etiology, bacteriology, central nervous system, inflammatory disease, immune deficiency, intestinal microbiota, intestinal dysbiosis

**Resumen. En foco, la esquizofrenia: infecciones, auto-inmunidad y disbiosis intestinal.** La esquizofrenia es una enfermedad cuya etiología queda desconocida. En ella está yacente la intrincación de mecanismos genéticos, ambientales e immuno-inflamatorios. La microbiota intestinal representa un ecosistema complejo simbiótico de bacterias que se encuentra dentro del aparato digestivo. Sus funciones son múltiples y los estudios actuales han puesto el énfasis en el que desempeña un papel fundamental en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central. Los estudios recientes han puesto el énfasis en las perturbaciones de la microbiota encontrada en los pacientes con esquizofrenia. Estas perturbaciones tienen un interés mayúsculo para una mejor comprensión de los mecanismos biológicos de la esquizofrenia pero también para el desarrollo de nuevos tratamientos. El objetivo de este repaso es sintetizar los datos sobre la asociación existente entre disbiosis de la microbiota intestinal y etiopatogenia de la esquizofrenia.

**Palabras claves:** aparato digestivo, intestino, esquizofrenia, etiología, bacteriología, sistema nervioso central, enfermedad inflamatoria, déficit inmunitario, microbiota intestinal, disbiosis intestinal

### Introduction

La schizophrénie est un syndrome neuro-développemental, plurifactoriel, associé à de multiples facteurs de vulnérabilité génétiques interagissant avec des

facteurs environnementaux pré- et post-nataux. Renouant avec un domaine d'exploration vieux d'un siècle, ces dernières années ont vu une littérature très abondante souligner l'importance que joue le système immunitaire dans la physiopathologie de la schizophrénie ouvrant l'espoir d'une meilleure compréhension de la maladie, de l'identification de biomarqueurs diagnostiques et pronostiques périphériques et d'innovations thérapeutiques à visée immuno-modulatrices [1].

**Correspondance :** G. Fond  
<guillaume.fond@gmail.com>

Les objectifs de la présente revue de la littérature sont de synthétiser

(i) les interactions complexes et bidirectionnelles entre gènes de l'immunité et environnement aboutissant à l'activation d'une cascade immuno-inflammatoire dans la physiopathologie de la schizophrénie ;

(ii) les conséquences de cette inflammation avec en particulier, l'augmentation de la perméabilité des barrières digestives, la dysbiose intestinale et l'apparition d'auto-anticorps centraux et périphériques ;

(iii) les nouvelles approches thérapeutiques ouvertes par ce nouveau champ de recherche.

## Interactions gène-environnement

Avec une héritabilité proche de 60 %, il est maintenant admis que le risque de développer une schizophrénie résulte d'interactions complexes entre prédispositions génétiques et déclencheurs environnementaux. Plusieurs études d'association pangénomiques (GWAS) ont rapporté une association très forte entre des marqueurs de la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sur le chromosome 6 et le risque de développer une schizophrénie [2, 3] alors que le plus grand consortium sur la génétique de la schizophrénie a récemment montré que la région du CMH était la plus fortement associée à la schizophrénie (best p-value : MHC-region :  $p = 3.86e-32$  ; 36 989 cas & 113 075 témoins) [4]. Cette association prend tout son sens lorsque l'on sait que le CMH qui comprend le système majeur d'histocompatibilité (HLA) est un élément clé de l'immunité, étant impliqué à la fois dans la présentation antigénique mais aussi dans la régulation de l'inflammation [5]. Les autres loci, identifiés et associés à une augmentation du risque de schizophrénie, correspondent à des gènes de l'immunité adaptative exprimés dans le cerveau et les cellules immunes [6]. Parmi les événements environnementaux le plus souvent mis en évidence, la survenue d'infections durant la grossesse chez la mère est désormais clairement associée avec un risque plus élevé de développer une schizophrénie chez l'enfant à naître. En effet, une infection par *Influenza*, *Herpes simplex* de type 2, *Cytomegalovirus* et *Toxoplasma gondii* ainsi qu'une augmentation des taux plasmatiques de CRP chez la mère durant la grossesse sont associés avec une augmentation du risque de développer une schizophrénie à l'âge adulte [7-9]. De plus, le fait d'être exposé à des virus neurotropiques de manière précoce dans l'enfance expose au risque de présenter des expériences psychotiques à l'adolescence [10]. Par ailleurs, les adultes ayant survécu à une infection virale du système nerveux dans l'enfance présentent un risque deux fois plus élevé de schizophrénie que la population générale [11]. De fait, ces anomalies précoces du système immunitaire semblent être la base des perturbations neuro-développementales qui seront observées chez les patients schizophrènes [12]. Plus que des facteurs de risque séparés, les études actuelles plaident pour une interaction

complexe entre gènes et environnement dans l'apparition de la schizophrénie avec la survenue de différents facteurs environnementaux au cours de la vie. En effet, des polymorphismes des gènes de l'immunité innée associés à la schizophrénie tels que l'IL1B, l'IL6, le TNF *alpha* ou encore l'interféron *gamma* ont la capacité d'induire une plus grande production de cytokines pro-inflammatoires en réponse à des facteurs de stress environnementaux [13].

## La cascade immuno-inflammatoire

Les patients atteints de schizophrénie présentent des perturbations majeures du système immunitaire au niveau central et périphérique. Les études post-mortem de cerveaux de patients schizophrènes retrouvent, par exemple, une élévation des marqueurs inflammatoires ainsi que l'activation des cellules microgliales, qui constituent l'essentiel des cellules immunitaires du système nerveux central [14]. Ces résultats sont confirmés par des études de neuro-imageries fonctionnelles *in vivo* en tomographie par émission de positons qui mettent en évidence une augmentation des marqueurs d'activation microgliale, non seulement chez les patients entrant dans la maladie mais également en phase aigüe de rechutes [15, 16]. En périphérie, de très nombreuses études et méta-analyses ont montré que la schizophrénie était associée à des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires élevés à tous les stades de la maladie. Les patients à haut risque de schizophrénie ont des concentrations d'IL6 plus élevées que chez les contrôles [8]. Lors de la transition vers la schizophrénie, les patients à haut risque présentent des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires associés à un déclin du volume du cortex préfrontal [17]. Les patients naïfs de traitement et présentant un premier épisode psychotique ainsi que chez les patients présentant des rechutes, il est retrouvé une augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6, l'IL1B, le TNF *alpha* mais aussi une diminution de la cytokine anti-inflammatoire IL10 [18, 19]. Les patients schizophrènes présentent une réponse au stress perturbée avec une augmentation paradoxale des taux d'IL6 [20]. Les cytokines reviennent à des taux normaux après la rémission des symptômes soulignant le rôle possible de cet état inflammatoire dans la genèse des symptômes psychotiques [18]. Les signatures cytokiniques pourraient donc constituer des biomarqueurs diagnostiques, pronostiques, et thérapeutiques, puisque nous venons de mettre en évidence qu'une combinaison de cytokines permettait de prédire la réponse aux antipsychotiques.

Les données concernant l'implication de l'immunité adaptative dans la schizophrénie sont moins nombreuses mais pointent des perturbations de cette immunité à médiation cellulaire [21]. Une méta-analyse retrouve une augmentation du ratio CD4/CD8 ainsi qu'une augmentation du CD56, un marqueur des lymphocytes activés [22]. Cependant la polarisation des phénotypes lymphocytaires retrouvés chez les patients schizophrènes reste encore incertaine [23].

L'ensemble de ces données suggère que les marqueurs de l'inflammation pourraient s'avérer utiles comme biomarqueurs de sous-groupes inflammatoires de schizophrénie. En effet, une augmentation des taux de CRP a été corrélée avec la sévérité des symptômes positifs [24] alors que des taux élevés d'IL1B [25] et de CRP [26] ont été associés à des capacités cognitives dégradées. Sur le plan physiopathologique, l'activation microgliale induit la production d'espèces réactives oxygénées (ROS) [27]. Cette dérégulation de la balance des réactions d'oxydo-réduction entraîne un déficit des inter-neurons GABA positifs à la parvalbumine mais également une hypo fonction des récepteurs NMDA, essentiels au bon développement du système nerveux central [27]. Ces modifications auront un impact notable sur l'évolution de la maladie. En effet, durant les premiers épisodes psychotiques, des taux élevés d'IL6 ont été associés à une diminution du volume hippocampique [28], alors que, nous venons de montrer qu'au cours de l'évolution de la maladie, les taux élevés d'IL-6 sont associés à un déclin cognitif marqué [26]. En conclusion, la cascade immuno-inflammatoire observée par de multiples études dans la schizophrénie est très probablement à la base des anomalies neuro-développementales et neuro-dégénératives observées dans un sous-groupe de patients souffrant de schizophrénie.

## Microbiote, auto-anticorps, rétrovirus endogène et schizophrénie

Ces anomalies immuno-inflammatoires ont des conséquences centrales et périphériques entraînant une augmentation de la perméabilité des barrières, en particulier digestives qui vont alors entraîner une dysbiose intestinale, déclencher des phénomènes auto-immuns, ou encore activer des rétrovirus humains endogènes, possiblement marqueurs de sous-groupes spécifiques de patients.

### Axe intestin-cerveau

Hippocrate et Galien avaient déjà pointé la forte comorbidité existante entre troubles gastro-intestinaux et maladies psychiatriques [29]. Plus récemment, sur des prélèvements post-mortem de patients schizophrènes il a été retrouvé que 50 % d'entre eux possédaient des signes de gastrites, 88 % des signes d'entérites et 92 % des signes de colites soulignant l'association de l'inflammation du tube gastro-intestinal avec la schizophrénie [30]. Par ailleurs, des taux plus élevés d'anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (marqueurs d'inflammation intestinale) ont été observés chez les patients schizophrènes [31]. L'origine de cette inflammation intestinale reste discutée. Toutefois, des perturbations dans la composition du microbiote intestinal ont été retrouvées chez les patients, en particulier une élévation de la proportion des *Lactobacilles* (impliqué dans la régulation de la réponse immunitaire de l'hôte) [32]. Le microbiote intestinal semble aussi essentiel pour le neuro-développement et le fonction-

nement correct du système nerveux, faisant émerger le concept d'un axe intestin-cerveau [33]. Cette perturbation dans la composition du microbiote, associée à une inflammation chronique, serait à l'origine d'une augmentation de la perméabilité intestinale. Une infection par *T. gondii*, le pathogène le plus impliqué dans la schizophrénie, est également associée avec une augmentation importante de la perméabilité intestinale [34]. Cette augmentation de la perméabilité intestinale est objectivée chez les patients schizophrènes par l'augmentation des taux circulants de CD14 (marqueur de translocation bactérienne) [33]. Cette présence d'antigènes dans la circulation sanguine va induire une rupture de la tolérance et une réactivité du système immunitaire contre le soi, induisant alors l'apparition d'auto-anticorps.

### Auto-immunité et schizophrénie : intolérance au gluten, récepteur aux folates, anti-NMDA

La rupture de la tolérance immunitaire au niveau de la barrière intestinale va entraîner la production d'anticorps contre des antigènes alimentaires. Par exemple, il a été retrouvé une augmentation de la séroprévalence des anticorps anti-protéine de lait de vache chez les patients schizophrènes [35]. L'association entre schizophrénie et anticorps anti-gladiques et anti-transglutaminase, marqueurs de maladie cœliaque et d'intolérance au gluten, a été récemment confirmée par une méta-analyse [36]. Cette étude observe une prévalence des anticorps anti-transglutaminase et anti-gladique 3 à 4 fois plus élevée chez les patients schizophrènes que dans la population générale. Il est intéressant de constater que plusieurs cas de réductions de symptômes voire de rémissions ont été observés chez ces patients après instauration d'un régime sans gluten [37]. Quarante-trois pour cent de patients schizophrènes résistants aux traitements sont porteurs d'anticorps anti-récepteur aux folates [38], une amélioration notable de la symptomatologie étant observée chez ces patients après instauration d'un traitement par folates [38].

Par ailleurs, des anticorps ciblant spécifiquement le système nerveux central ont été mis en évidence chez les patients schizophrènes. Par exemple, ces patients présentent une plus grande prévalence d'anticorps circulants anti-hippocampes et anti-hypothalamus comparés aux témoins [39]. Plus précisément, une méta-analyse confirme que les patients schizophrènes comparés aux témoins ont trois fois plus de risque d'avoir des taux élevés d'anticorps anti-récepteurs au glutamate, acide N-méthyl-D-aspartique (NMDAR) [40]. Nous avons contribué à la mise en évidence de nombreuses différences entre les auto-anticorps anti-NMDAR des patients schizophrènes et ceux observés chez des patients atteints d'encéphalite limbique. En effet, dans la schizophrénie, les anticorps anti-NMDAR sont retrouvés chez 17 % des patients, uniquement dans le sérum, contrairement aux encéphalites limbiques où ils sont présents dans le LCR. Ils ont également un mécanisme d'action différent de ceux retrouvés chez les patients encéphaliques puisqu'ils ont la capacité de

perturber la diffusion de surface des NMDAr [41]. Il est possible que cette modification de diffusion soit à la base de l'augmentation de l'internalisation des NMDAr et de l'état d'hypo-glutamatergie retrouvé chez les patients présentant ces anticorps [42].

### Rétrovirus endogènes humains de type W

Les rétrovirus endogènes humains peuvent être considérés comme des cicatrices d'infections rétrovirales exogènes qui se sont accumulées au cours de l'évolution, se sont maintenues jusqu'à l'homme et représentent aujourd'hui 8 % de l'ensemble du génome humain [43]. Ils sont constitués de quatre gènes principaux : (i) *Gag* code les protéines de la capsid, de la nucléocapsid et de la matrice ; (ii) *Pro* code la protéase ; (iii) *Pol* code la transcriptase inverse ainsi que pour l'intégrase (enzymes permettant respectivement, la conversion de l'ARN en ADN et l'intégration au sein de l'ADN de l'hôte) ; et (iv) *Env* code la protéine d'enveloppe [44]. En 1984, Crow postulait que la schizophrénie pouvait résulter d'une intégration rétrovirale à proximité du gène cérébral de la latéralité [45]. Depuis lors, de nombreuses études, dont des études françaises ont pu mettre en évidence la réactivation du HERV de type W et de sa protéine d'enveloppe (HERV-W *env*) dans le sang, le LCR mais aussi les échantillons cérébraux de patients schizophrènes [46-50]. La protéine d'enveloppe du HERV-W a une action pro-inflammatoire en activant le récepteur de l'immunité innée TLR-4. Cette activation entraîne la production du même profil de cytokines pro-inflammatoires retrouvé chez les patients schizophrènes [51]. HERV-W *env* entraîne ensuite une inhibition de la différenciation des précurseurs des oligodendrocytes via ces mécanismes immuno-inflammatoires perturbant la myélinisation [52]. Cette inhibition pourrait être mise en lien avec les problèmes de connectivité structurale et fonctionnelle, secondaires à des anomalies de la substance blanche, retrouvés chez les patients schizophrènes [53].

### Implications thérapeutiques

La mise en évidence de l'implication du système immunitaire dans la physiopathologie de la schizophrénie a vu naître des études cliniques sur l'utilisation de traitements ciblant spécifiquement l'inflammation. Deux récentes méta-analyses, étudiant l'adjonction de célécoxib 400 mg/j ou d'aspirine 1 g/j aux traitements antipsychotiques, mettent en évidence une efficacité de l'aspirine dans la diminution des symptômes chez les patients résistants [54]. L'adjonction aux psychotropes d'autres agents aux propriétés anti-inflammatoires, tels que la minocycline ou la N-acétylcystéine, a également prouvé son efficacité [55], avec des résultats contradictoires pour la minocycline [56]. D'autres traitements, plus spécifiques, sont actuellement en développement. En particulier, la rémission clinique étant corrélée avec une normalisation de l'état inflammatoire,

l'utilisation d'anticorps monoclonaux ciblant spécifiquement les cytokines impliquées a été proposée [57]. Par ailleurs, un anticorps ciblant spécifiquement la protéine d'enveloppe du HERV-W est actuellement en phase 2 dans le traitement de la sclérose en plaque et pourrait s'avérer prometteur dans la prise en charge de ce sous-groupe de patients schizophrènes porteurs de marqueurs biologiques montrant la réactivation de HERV-W [58]. Isoler des sous-groupes de patients schizophrènes porteurs de marqueurs inflammatoires semble essentiel afin d'utiliser des traitements ciblés sur la physiopathologie sous-jacente comme le montre l'efficacité de la corticothérapie, de la plasmaphérese ou encore du rituximab, dans les cas de psychoses dus à la présence d'anticorps anti-NMDA [59].

### Conclusion

La découverte de l'implication du système immunitaire dans les maladies psychiatriques, en particulier dans la schizophrénie, est d'une importance capitale pour plusieurs raisons. Premièrement, elle permet de mieux appréhender et étudier les mécanismes physiopathologiques en jeu afin de mieux comprendre la maladie. Deuxièmement, elle permet d'isoler des sous-groupes spécifiques de patients schizophrènes porteurs d'anomalies immuno-inflammatoires, ouvrant ainsi la voie à une psychiatrie personnalisée. Enfin, elle permet d'espérer dans un futur proche pouvoir utiliser des traitements immuno-modulateurs, soit re-positionnés, soit en développement, pour mieux stabiliser, voire guérir les patients atteints de schizophrénie.

**Remerciements** Ce travail a été partiellement financé par l'AP-HP (Assistance publique des Hôpitaux de Paris), la fondation FondaMental (RTRS Santé mentale), par le programme investissement d'avenir sous la référence ANR-11-IDEX-0004-02 et ANR-10-COHO-10-01, et par l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale).

**Liens d'intérêts** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

1. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, *et al.* Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry* 2015 ; 2 : 258-70.
2. Shi J, Levinson DF, Duan J, *et al.* Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 2009 ; 460 : 753-7.
3. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, *et al.* Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009 ; 460 : 744-7.
4. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, *et al.* Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 1150-9.
5. Neeffjes J, Jongsma MLM, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol* 2011 ; 11 : 823-36.
6. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014 ; 511 : 421-7.

7. Canetta S, Sourander A, Surcel H-M, *et al.* Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry* 2014; 171 : 960-8.
8. Khandaker GM, Zimbrón J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med* 2013; 43 : 239-57.
9. Sutherland AL, Fond G, Kuin A, *et al.* Beyond the association. Toxoplasma gondii in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132 : 161-79.
10. Khandaker GM, Stochl J, Zammit S, *et al.* Childhood Epstein-Barr Virus infection and subsequent risk of psychotic experiences in adolescence: a population-based prospective serological study. *Schizophr Res* 2014; 158 : 19-24.
11. Khandaker GM, Zimbrón J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res* 2012; 139 : 161-8.
12. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, *et al.* Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2014; 10 : 643-60.
13. Srinivas L, Vellichirammal NN, Alex AM, *et al.* Pro-inflammatory cytokines and their epistatic interactions in genetic susceptibility to schizophrenia. *J Neuroinflammation* 2016; 13 : 105.
14. Trépanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP. Post-mortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry* 2016; 21 : 1009-26.
15. van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, *et al.* Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2008; 64 : 820-2.
16. Doorduyn J, de Vries EFJ, Willemsen ATM, *et al.* Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2009; 50 : 1801-7.
17. Cannon TD, Chung Y, He G, *et al.* Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry* 2015; 77 : 147-57.
18. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, *et al.* Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011; 70 : 663-71.
19. Uptegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2014; 155 : 101-8.
20. Chiappelli J, Shi Q, Kodi P, *et al.* Disrupted glucocorticoid-Immune interactions during stress response in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63 : 86-93.
21. Debnath M. Adaptive Immunity in Schizophrenia: Functional Implications of T Cells in the Etiology, Course and Treatment. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015; 10 : 610-9.
22. Miller BJ, Gassama B, Sebastian D, *et al.* Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2013; 73 : 993-9.
23. Guo J, Liu C, Wang Y, *et al.* Role of T helper lymphokines in the immune-inflammatory pathophysiology of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Nord J Psychiatry* 2015; 69 : 364-72.
24. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein H-G, *et al.* C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry* 2016; 21 : 554-64.
25. Fillman SG, Weickert TW, Lenroot RK, *et al.* Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume. *Mol Psychiatry* 2016; 21 : 1090-8.
26. Bulzacka E, Boyer L, Schürhoff F, *et al.* Chronic Peripheral Inflammation is Associated With Cognitive Impairment in Schizophrenia: Results From the Multicentric FACE-SZ Dataset. *Schizophr Bull* 2016; 42 : 1290-302.
27. Hardingham GE, Do KQ. Linking early-life NMDAR hypofunction and oxidative stress in schizophrenia pathogenesis. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17 : 125-34.
28. Mondelli V, Pariante CM, Navari S, *et al.* Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2010; 119 : 75-8.
29. Severance EG, Prandovszky E, Castiglione J, Yolken RH. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17 : 27.
30. Hemmings G. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl* 2004; 364 : 1312-3.
31. Severance EG, Gressitt KL, Yang S, *et al.* Seroreactive marker for inflammatory bowel disease and associations with antibodies to dietary proteins in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014; 16 : 230-40.
32. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs* 2016; 30 : 1019-41.
33. Nemani K, Hosseini Ghomi R, McCormick B, Fan X. Schizophrenia and the gut-brain axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015; 56 : 155-60.
34. Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res* 2016; 176 : 23-35.
35. Niebuhr DW, Li Y, Cowan DN, *et al.* Association between bovine casein antibody and new onset schizophrenia among US military personnel. *Schizophr Res* 2011; 128 : 51-5.
36. Lachance LR, McKenzie K. Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2014; 152 : 521-7.
37. Jackson J, Eaton W, Cascella N, *et al.* A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. *Schizophr Res* 2012; 140 : 262-3.
38. Ramaekers VT, Thöny B, Sequeira JM, *et al.* Folinic acid treatment for schizophrenia associated with folate receptor autoantibodies. *Mol Genet Metab* 2014; 113 : 307-14.
39. Margari F, Petruzzelli MG, Mianulli R, *et al.* Circulating anti-brain autoantibodies in schizophrenia and mood disorders. *Psychiatry Res* 2015; 230 : 704-8.
40. Pearlman DM, Najjar S. Meta-analysis of the association between N-methyl-D-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophr Res* 2014; 157 : 249-58.
41. Dupuis JP, Ladépêche L, Seth H, *et al.* Surface dynamics of GluN2B-NMDA receptors controls plasticity of maturing glutamate synapses. *EMBO J* 2014; 33 : 842-61.
42. Planagumà J, Leyboldt F, Mannara F, *et al.* Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain J Neurol* 2015; 138 : 94-109.
43. de Parseval N, Heidmann T. Human endogenous retroviruses: from infectious elements to human genes. *Cytogenet Genome Res* 2005; 110 : 318-32.
44. Buzdin A. Human-specific endogenous retroviruses. *Scientific World Journal* 2007; 7 : 1848-68.
45. Crow TJ. A re-evaluation of the viral hypothesis: is psychosis the result of retroviral integration at a site close to the cerebral dominance gene? *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1984; 145 : 243-53.
46. Deb-Rinker P, Klempan TA, O'Reilly RL, *et al.* Molecular characterization of a MSRV-like sequence identified by RDA from monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Genomics* 1999; 61 : 133-44.
47. Karlsson H, Bachmann S, Schröder J, *et al.* Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98 : 4634-9.
48. Perron H, Mekaoui L, Bernard C, *et al.* Endogenous retrovirus type W GAG and envelope protein antigenemia in serum of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2008; 64 : 1019-23.
49. Perron H, Hamdani N, Faucard R, *et al.* Molecular characteristics of Human Endogenous Retrovirus type-W in schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2012; 2 : e201.
50. Yolken RH, Karlsson H, Yee F, *et al.* Endogenous retroviruses and schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31 : 193-9.
51. Young GR, Stoye JP, Kassiotis G. Are human endogenous retroviruses pathogenic? An approach to testing the hypothesis. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol* 2013; 35 : 794-803.
52. Kremer D, Schichel T, Förster M, *et al.* Human endogenous retrovirus type W envelope protein inhibits oligodendroglial precursor cell differentiation. *Ann Neurol* 2013; 74 : 721-32.
53. Najjar S, Pearlman DM. Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 2015; 161 : 102-12.
54. Andrade C. Anti-inflammatory strategies in the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9 : 161-3.

55. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, *et al.* Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016 ; 15 : 485-515.
56. Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, *et al.* Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand* 2014 ; 129 : 163-79.
57. Miller BJ, Buckley PF. The Case for Adjunctive Monoclonal Antibody Immunotherapy in Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2016 ; 39 : 187-98.

58. Derfuss T, Curtin F, Guebelin C, *et al.* A phase IIa randomised clinical study of GNBAC1, a humanised monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis-associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2015 ; 21 : 885-93.
59. Kramina S, Kevere L, Bezborodovs N, *et al.* Acute psychosis due to non-paraneoplastic anti-NMDA-receptor encephalitis in a teenage girl: Case report. *PsyCh J* 2015 ; 4 : 226-30.



49€

- Février 2014
- 16 x 24 cm / 400 pages
- ISBN : 978-2-7040-1372-2

## Pertes de connaissance transitoires et malaises de l'adulte

### Évaluez vite et bien

Un guide adapté à la pratique courante pour établir un diagnostic de chaque type de malaise, même le plus rare.

- Répertorie toutes les causes pathologiques possibles par grande typologie
- Apporte une méthodologie opératoire d'aide au diagnostic



Ouvrage disponible sur [www.jle.com](http://www.jle.com)

doin®

John Libbey  
EUROTEXT