



**HAL**  
open science

# Caractérisation phénotypique et fonctionnelle des cellules NK au cours d'un premier épisode psychotique

Arthur Bouleau

► **To cite this version:**

Arthur Bouleau. Caractérisation phénotypique et fonctionnelle des cellules NK au cours d'un premier épisode psychotique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03129776

**HAL Id: dumas-03129776**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03129776>**

Submitted on 3 Feb 2021

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

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



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

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 198

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Caractérisation phénotypique et fonctionnelle  
des cellules NK au cours d'un premier épisode psychotique

Présentée et soutenue publiquement  
le 14 octobre 2019

Par

***Arthur BOULEAU***

Né le 3 janvier 1988 à Saint-Germain-en-Laye (78)

Dirigée par Mme Le Docteur Nora Hamdani, PH

Jury :

Mme Le Professeur Caroline Dubertret, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Josselin Houenou, PU-PH

M. Le Professeur Amine Benyamina, PU-PH

## Remerciements

A ma Présidente de Jury, le Professeur Caroline DUBERTRET

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Je vous remercie aussi pour cette année passée dans votre service comme interne qui fut pleinement épanouissante et pour m'avoir fait confiance pour le futur. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A ma Directrice de Thèse, le Docteur Nora HAMDANI

Tu as accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Je te remercie pour ta gentillesse, ta patience et tes conseils. J'ai beaucoup appris à tes côtés, ta finesse, ta rigueur clinique et ton humour ont beaucoup compté pour moi et continueront d'inspirer ma pratique. Cela a été un réel plaisir de travailler avec toi.

Au Professeur Josselin HOUENOU

Je te remercie de ta disponibilité et de la qualité de tes enseignements et bien sûr de me faire l'honneur d'être présent à mon jury de thèse.

Au Professeur Amine BENYAMINA

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail.

Au Professeur Marion LEBOYER, au Docteur Ryad TAMOUZA, au Docteur Vincent VIEILLARD et à Nadine TARANTINO

Merci de m'avoir reçu et de m'avoir accompagné pour mon travail de Master II. Vous m'avez initié à la recherche clinique avec rigueur et passion. Je vous en suis profondément reconnaissant.

Au Docteur Agnès PELLETIER

Je te remercie d'avoir accueilli avec bienveillance mes premiers pas en psychiatrie et d'avoir su me transmettre tes connaissances cliniques et le goût de cette discipline.

A mes anciens chefs de clinique Samuel SARRAZIN, Elisabeth KIESMANN et Sunthavy YEIM.

Merci pour vos précieux conseils. J'ai passé d'excellents stages grâce à vous et appris énormément de chacun. Vous accompagnerez toute ma pratique clinique. J'espère que je serai à votre hauteur !

A tous mes anciens co-internes, Laura, Raphael, Amaury, Marina, Anne-Laure, Samuel, Jean Luc, Anne, Morgane, Lisa, Julien et Lise.

Et longue vie à la SFP !

A mes amis de toujours,  
Alexis, Romain et Guillaume.

A ma famille,

Mes parents, mes frères, Justine, Sandrine et Gabrielle.

A Diana,

Je t'assure que la dernière place des remerciements n'est pas la moindre.

Merci pour ton soutien et ton amour.



# Table des matières

Remerciements.....	2
Table des illustrations .....	7
<b>PARTIE I – INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
1 : Le premier épisode psychotique.....	9
2 : Le système immunitaire .....	11
Les cellules de l’immunité innée .....	12
Les cellules NK .....	13
Les cellules de l’immunité adaptative .....	15
Le complexe majeur d’histocompatibilité.....	16
Les cytokines .....	16
3 : Système nerveux central et système immunitaire .....	17
L’immuno-privilège en question.....	19
Comment le cerveau et le système immunitaire communiquent ils ?.....	20
Quels rôles pour les cellules NK ?.....	23
4 : Système immunitaire et pathologies psychiatriques.....	25
Une susceptibilité immuno-génétique.....	25
Troubles psychotiques et dysfonctions immunitaires .....	26
Troubles psychotiques et lymphocytes.....	28
5 : Troubles psychiatriques et cellules NK.....	29
Théorie de l’attachement et cellules NK.....	29
Troubles psychotiques et cellules NK .....	30
<b>PARTIE 2 – TRAVAIL EXPERIMENTAL : CARACTERISATION PHENOTYPIQUE ET FONCTIONNELLE DES CELLULES NK AU COURS D’UN PREMIER EPISODE PSYCHOTIQUE. ....</b>	<b>33</b>
Matériel et méthodes .....	35
Population .....	35

Méthodes de laboratoire .....	35
Analyses statistiques.....	38
Résultats.....	39
Description de l'échantillon .....	39
Analyses phénotypiques .....	41
Analyses fonctionnelles.....	44
Caractéristiques NK et données cliniques.....	47
Discussion.....	47
CONCLUSION .....	51
BIBLIOGRAPHIE.....	52
Annexe 1 .....	60
Annexe 2 .....	62



## Table des illustrations

Figure 1 Les différentes sous populations cellulaires du système immunitaire.....	11
Figure 2 : schéma d'une cellule NK et exemple de profil de récepteurs de surface.....	13
Figure 3 : Balance des récepteurs NK .....	14
Figure 4 : Exemple de distribution cellulaire obtenue par cytométrie en flux (chaque point représente un lymphocyte, la densité est codée en couleur) selon les marqueurs CD3 et CD56. Les cellules NK sont CD3- et CD56+. .....	15
Figure 5 : Une interaction permanente, dynamique et complexe entre système nerveux central et système immunitaire .....	23
Figure 6 : modèle d'interaction entre une susceptibilité immuno-génétique et des facteurs environnementaux. ....	26
Figure 7 : Dysfonctions immunitaires et pathologies psychiatriques .....	27
Figure 8 : Cytomètre Gallios .....	36
Figure 9 : Sélection des lymphocytes vivants parmi tous les PBMC, puis gating des cellules NK (CD3- CD56+) puis, pour chaque récepteur identification d'une population de cellules NK qui exprime ce récepteur à sa surface. ....	37
Figure 10 : Mesure de l'activité cytotoxique des cellules NK en présence des cellules cibles K562, grâce au marqueur de dégranulation CD107a.....	38
Tableau 3 : Description des données cliniques (moyennes), des patients au cours d'un premier épisode psychotique (FEP), avec troubles bipolaires (BP) et avec schizophrénie (SZ).....	40
Figure 11 : pourcentages de cellules NK chez l'ensemble des patients au cours d'un premier épisode psychotique (FEP) incluant ceux souffrant de troubles bipolaires (BP), de schizophrénie (SZ) et les témoins sains.....	42
Figure 12 : pourcentages de cellules NK exprimant les marqueurs NKG2C, KIR2DL2/KIR2DL3 et HLA-DR chez l'ensemble des patients au cours d'un premier épisode psychotique (FEP) incluant ceux souffrant de troubles bipolaires (BP), de schizophrénie (SZ) et les témoins sains. ....	42
Figure 13 : Pourcentages de cellules NK exprimant les marqueurs CD161, NKG2A, CD69, CD16, ILT2, NKp30, KIR2DL1, NKp46, KIR3DL1, CD57, DNAM1, Siglec7 et NKG2D chez l'ensemble des patients au cours d'un premier épisode psychotique (FEP) , incluant ceux souffrant de troubles bipolaires (BP), de schizophrénie (SZ) et les témoins sains.....	43
Figure 14 : Représentation en dot-plot des fonctions de dégranulation (CD107+), et de production d'IFN- $\gamma$ et de TNF- $\alpha$ , des cellules NK chez l'ensemble des patients au cours d'un premier épisode psychotique (FEP), incluant ceux souffrant de troubles bipolaires (BP), de schizophrénie (SZ) et les témoins sains (témoins), en l'absence de stimulation ou après stimulation par des cellules K562 ou de l'IL12 et de l'IL18.....	45
Figure 15 : Représentation graphique des polyfonctions NK (dégranulation et production d'IFN- $\gamma$ et de TNF- $\alpha$ ) des cellules NK de patients au cours d'un premier épisode psychotique, souffrant de troubles bipolaires (TBP), ou de schizophrénie (SZ) et de témoins. Les résultats sont montrés sans stimulation (NO) et après stimulation par des cellules K562 (K) ou de l'IL12 et de l'IL18 (IL).....	46
Tableau 1: Tableau récapitulatif des études s'intéressant au pourcentage de cellules NK chez les patients souffrant de schizophrénie (SZ), de troubles bipolaires (BP) et au cours d'un premier épisode psychotique (FEP). ....	60

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des études s'intéressant à l'activité NK des patients souffrant de schizophrénie (SZ), de troubles bipolaires (BP) et au cours d'un premier épisode psychotique (FEP)..... 62

## PARTIE I – INTRODUCTION

---

En psychiatrie, un premier épisode psychotique peut être révélateur de troubles tels que la schizophrénie ou les troubles bipolaires. Ces pathologies dont la physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée, sont maintenant admises pour être la résultante d'interactions complexes entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux. Dans ce contexte, des dysfonctions immunitaires, probablement générées par l'interaction entre des événements comme des stress ou des infections, et un terrain immunogénétique particulier sont l'objet d'un intérêt croissant depuis quelques années.

### 1 : Le premier épisode psychotique

Pour un certain nombre de patients, le « premier épisode psychotique » (PEP), marque l'entrée dans la pathologie psychiatrique. Il est caractérisé par l'émergence de symptômes psychotiques cliniquement évidents. Le terme « psychotique » se réfère à une altération du réel. Les symptômes psychotiques sont ainsi des hallucinations, des délires ou des altérations du cours de la pensée et/ou du discours. Pour définir un premier épisode psychotique, les symptômes psychotiques, doivent être présents pendant plus de 7 jours [1].

Les études épidémiologiques, qui se sont intéressées au premier épisode psychotique [2], [3], retrouvaient une incidence élevée chez l'adulte jeune avec un âge médian de 23 ans, donc à une période particulièrement critique de la vie. Les auteurs notaient qu'à la suite d'un premier épisode psychotique, les patients évoluaient principalement vers une pathologie chronique telle que la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression unipolaire [2]. Dans un certain nombre de cas, le premier épisode psychotique, est un événement isolé, surtout lorsqu'il est précédé d'une consommation de toxique.

Le modèle actuel distingue 4 stades évolutifs des troubles psychotiques. Le stade 0 qui correspond au simple risque théorique chez les individus avec une susceptibilité génétique, le stade 1, avec l'apparition de symptômes dits atténués, le stade 2, du premier épisode psychotique, le stade 3 de la maladie et enfin le stade 4, celui de la résistance au traitement [4].

Suite au premier épisode psychotique, il peut s'instaurer un retard à la prise en charge. Cette période sans traitement (Duration of Untreated Psychosis DUP) a suscité l'intérêt des chercheurs et des cliniciens. En effet, lorsque cette période est longue, elle est associée à un moindre taux de rémission, à une symptomatologie plus sévère, à une augmentation des rechutes et à une altération du fonctionnement social. Actuellement la DUP moyenne est d'environ 1 à 2 ans. L'instauration d'un traitement efficace après un premier épisode psychotique est donc un enjeu primordial dans le devenir des patients [5]. L'intervention précoce, est dorénavant la référence dans la prise en charge de ces patients [6].

Depuis une vingtaine d'années, des études se sont aussi intéressées aux sujets à risque (stade 1) donc en amont du premier épisode psychotique et ont montré l'intérêt d'accompagner les individus avant même l'émergence des symptômes psychotiques [7].

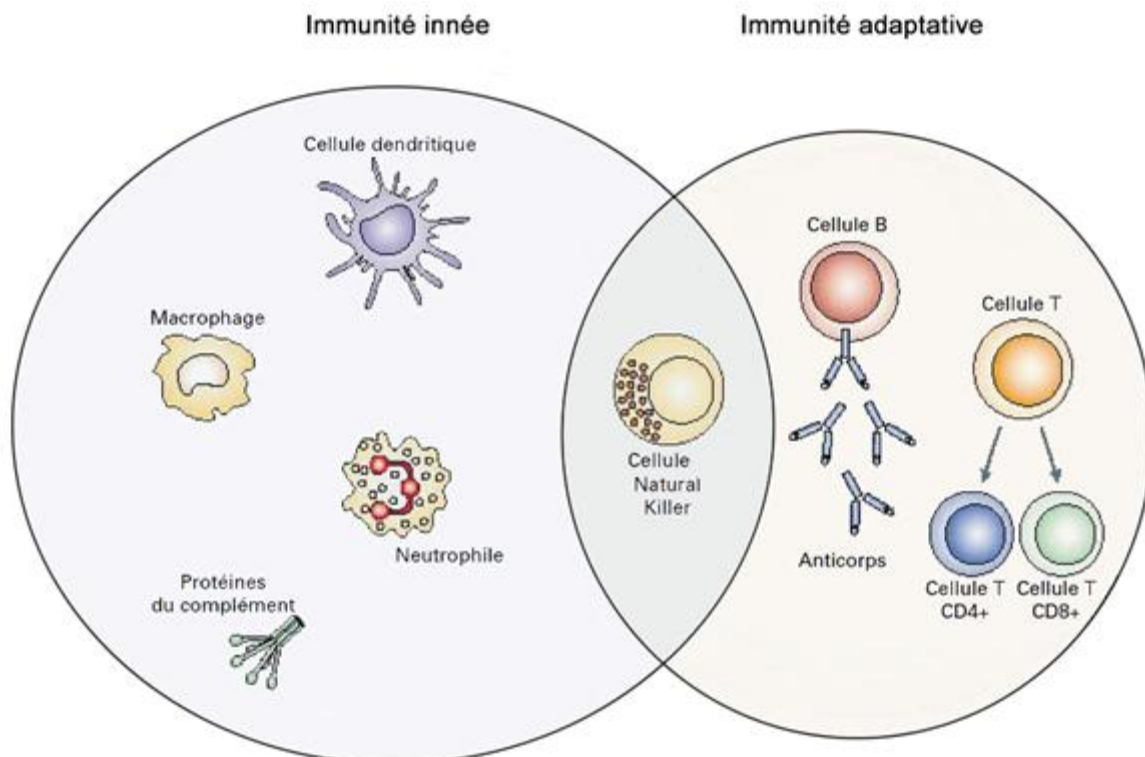
Le premier épisode psychotique, est donc fréquemment la porte d'entrée dans la pathologie psychiatrique notamment la schizophrénie et les troubles bipolaires. Il survient chez l'adulte jeune et ne doit pas être ignoré. Il est primordial qu'une prise en charge adaptée soit instaurée rapidement.

Un tel enjeu clinique a bien sûr suscité l'attrait des chercheurs, mais il existe d'autres intérêts à étudier cette population de patients. Les mécanismes sous-jacents à cette symptomatologie n'étant pas encore totalement élucidés, s'intéresser à ces jeunes patients permet d'approcher le début de la future pathologie chronique. On est ainsi au plus près de potentiels facteurs déclenchant pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués et notamment le rôle du système immunitaire.

## 2 : Le système immunitaire

La principale fonction du système immunitaire est la défense de notre organisme contre les éléments pathogènes. Il consiste en un ensemble d'organes, de tissus, de cellules et de molécules permettant de répondre rapidement, de façon souvent spécifique et efficace aux agressions des pathogènes auxquels nous sommes confrontés. Notre organisme est en effet en contact permanent avec des pathogènes potentiels et les voies d'entrées sont multiples. Lorsque les barrières épithéliale ou endothéliale, premiers constituants du système immunitaire sont franchies, la réponse immunitaire s'instaure.

Figure 1 Les différentes sous populations cellulaires du système immunitaire.



Le système immunitaire, est constitué de sous populations cellulaires caractérisant deux bras : l'immunité innée, qui permet une réponse rapide mais non spécifique et l'immunité adaptative, à l'origine d'une réponse spécifique de l'agent ou du processus déclenchant [8].

Ces deux réponses vont agir en interaction permanente lors d'une réponse immunitaire. La séparation entre immunité innée et adaptative peut être floue. En effet, certaines cellules bien que définies dans un type de réponse, jouent parfois un rôle dans les deux types d'immunité.

## Les cellules de l'immunité innée

Les cellules de l'immunité innée permettent une réponse constitutive, qui repose sur la dégradation non spécifique des pathogènes. Ces cellules, sont les monocytes, les polynucléaires neutrophiles, les macrophages, les cellules dendritiques, les molécules du complément et les cellules natural killer (NK),

Les monocytes, les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques, n'ont pas de récepteur spécifique de l'antigène, mais sont efficacement dirigées contre des motifs présents à la surface des pathogènes : les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Pattern). Ce sont les PRRs (Pattern Recognising Receptor) qui reconnaissent ces composants à la surface des cellules phagocytaires (monocytes, polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques) [9]. Bien que non spécifique, la réponse innée présente l'avantage d'avoir à sa disposition de façon immédiate un grand nombre de cellules portant les PRRs et donc prêtes à lutter contre un agent pathogène, sans avoir eu besoin de rencontrer ce pathogène auparavant.

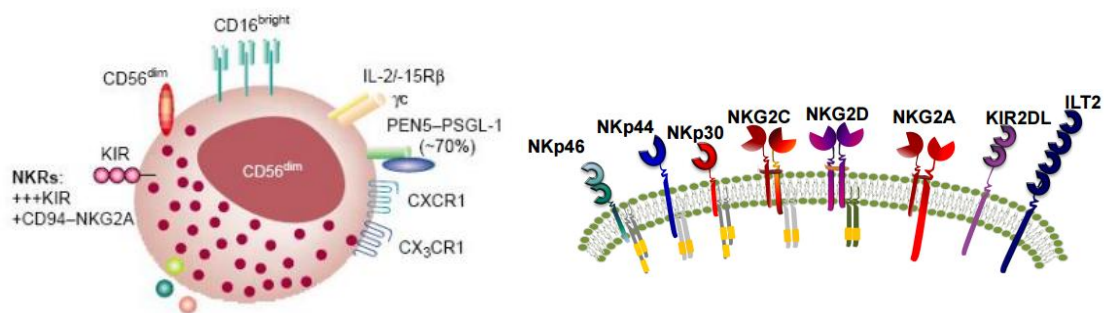
Parmi les composants de l'immunité innée, le système du complément tient une place primordiale. Il s'agit d'un ensemble de protéines existant sous forme circulante dans le plasma et sous forme de récepteurs membranaires à la surface de nombreux types cellulaires. Dans des conditions normales, les molécules du système du complément sont inactives. Lorsque le complément reconnaît un pathogène, il s'en suit une cascade d'activation par protéolyses successives de protéines plasmatiques. La protéine centrale du système du complément, est la protéine C3. Cette protéine est la cible des complexes enzymatiques issus des voies d'activation qui la clivent, ce qui entraîne la production d'un fragment appelé C3b. Ce dernier peut alors initier différentes voies effectrices à l'origine de la diversité des fonctions du complément. L'activation du système du complément peut provoquer l'inflammation,

stimuler la phagocytose ou former des pores pour déstabiliser et rompre la membrane microbienne [10].

## Les cellules NK

Les cellules NK sont d'importants effecteurs de l'immunité innée. Elles représentent 5 à 20% des lymphocytes du sang périphérique. Elles sont définies, chez l'homme, par l'expression du marqueur de surface CD56 et par l'absence d'expression du CD3, elles sont donc CD3-CD56+ [11]. Elles ont une fonction cytotoxique naturelle qui ne nécessite pas d'immunisation préalable et une fonction sécrétoire de cytokines pro-inflammatoires notamment l'interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ) et le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- $\alpha$ ). Elles sont divisées en deux sous-populations, les CD56 dim, responsables de la fonction effectrice et les CD56 bright, qui assurent essentiellement la fonction sécrétoire. Les cytokines pro-inflammatoires sécrétées, vont venir réguler l'immunité adaptative, ainsi les cellules NK sont à l'interface entre immunité innée et adaptative (fig 1).

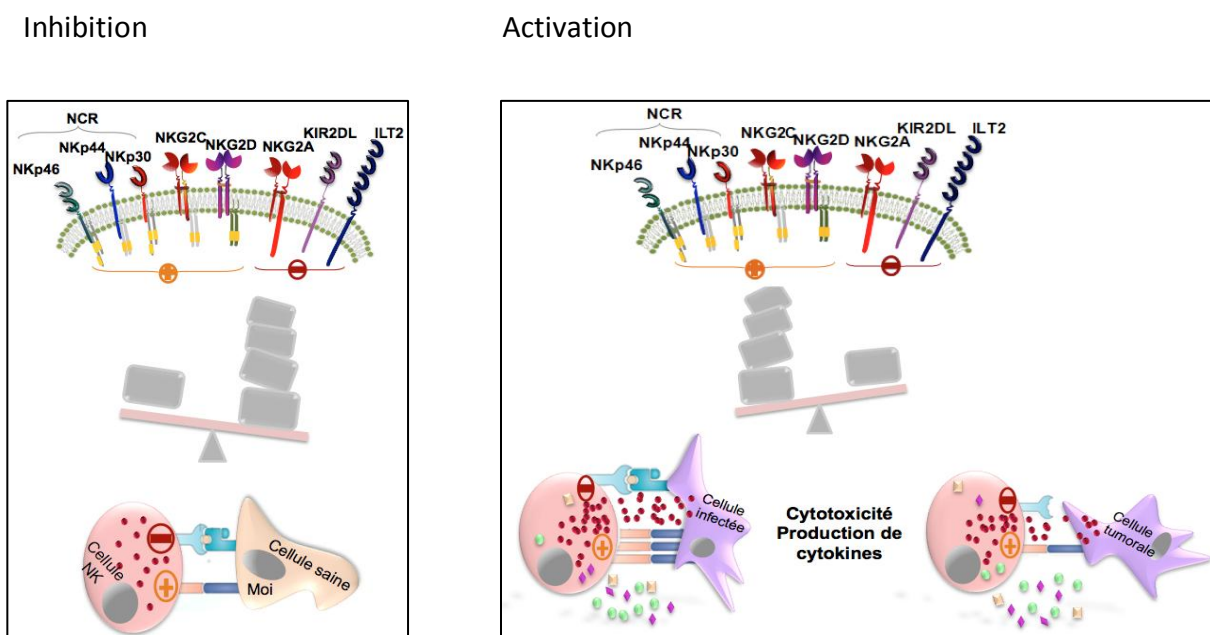
Figure 2 : schéma d'une cellule NK et exemple de profil de récepteurs de surface



Les cellules NK assurent une fonction pivot dans les réponses anti-infectieuses à certains pathogènes : virus, bactéries intracellulaires, parasites et jouent aussi un rôle majeur dans

l'immunosurveillance anti-tumorale. Elles expriment à leur surface des récepteurs activateurs et inhibiteurs. Lorsque la balance des récepteurs se fait en faveur de l'inhibition, via les récepteurs Killer-cell Immunoglobulin-like au long domaine extra cellulaire (KIR-L) notamment qui reconnaissent le CMH de classe I, la cellule NK ne s'active pas. Ce mécanisme, permet une reconnaissance et une tolérance du soi. Par contre si la balance se fait en faveur des récepteurs activateurs, la cellule NK s'active et assure une fonction cytotoxique envers la cible et la production de cytokines pro-inflammatoires (fig. 3).

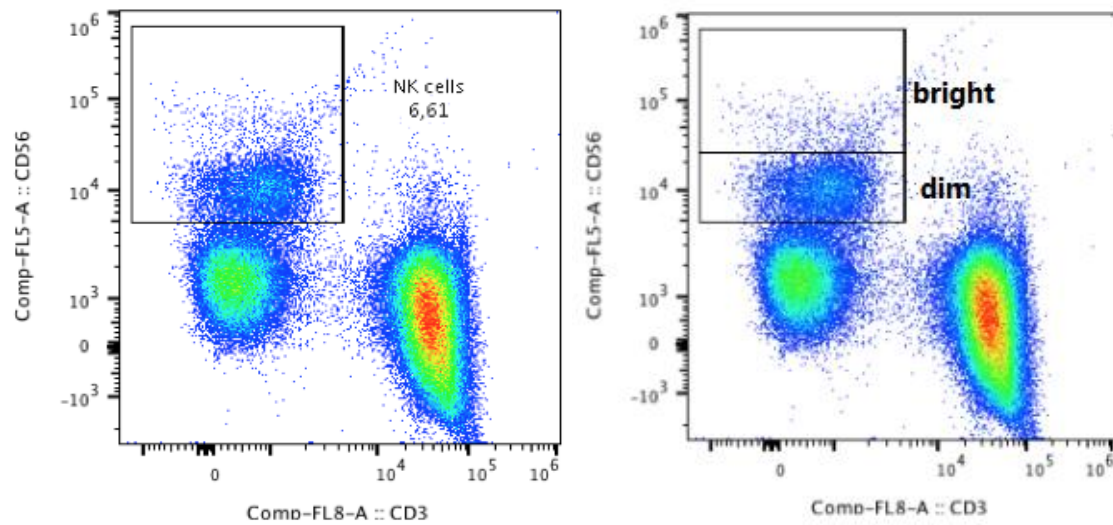
Figure 3 : Balance des récepteurs NK



L'analyse de la distribution des sous-populations cellulaires NK, est réalisée dans la plupart des cas par cytométrie en flux. Afin d'identifier un récepteur présent à la surface d'une cellule, cette technique, utilise un panel d'anticorps anti-récepteur, couplés à différents fluorochromes. Le fluorochrome, est ainsi indirectement lié au récepteur et permet son identification lorsque la cellule est traversée par un laser de longueur d'onde correspondant (fig.4).



Figure 4 : Exemple de distribution cellulaire obtenue par cytométrie en flux (chaque point représente un lymphocyte, la densité est codée en couleur) selon les marqueurs CD3 et CD56. Les cellules NK sont CD3- et CD56+.



## Les cellules de l'immunité adaptative

L'autre bras, le système immunitaire adaptatif, se compose de deux types de cellules, les lymphocytes B et T.

Les lymphocytes B permettent notamment la synthèse d'anticorps via les plasmocytes, tandis que les lymphocytes T ont une activité cytotoxique (CD8+), ou productrice de cytokines (CD4+). Selon le profil cytokinique des lymphocytes T, on parle de voie Th1, Th2 ou Th17.

Les lymphocytes Th1 sont les principaux pro-inflammatoires. Ils produisent des cytokines inflammatoires et induisent le déclenchement des réponses immunitaires cellulaires mettant en jeu en particulier les lymphocytes T cytotoxiques. Cette voie, est préférentiellement mobilisées durant les infections par les bactéries intra cellulaires et les maladies chroniques inflammatoires [12].

Les lymphocytes Th2 participent à l'immunité humorale en apportant une aide aux lymphocytes B pour qu'ils se développent en plasmocytes.

Les lymphocytes Th17 ont été découverts en 2005. Cette nouvelle classe de lymphocytes se caractérise par la production d'IL-17. Ils sont très pro-inflammatoires et peuvent jouer un rôle dans les maladies auto-immunes [13].

## Le complexe majeur d'histocompatibilité

Les antigènes, pour être reconnus par les lymphocytes T, doivent au préalable être rendus accessibles, c'est-à-dire «présentés» aux récepteurs à la surface des lymphocytes T (TCR). Cette fonction de présentation de l'antigène est la mission essentielle des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

Le polymorphisme génétique des molécules du CMH conduit à une extrême variabilité interindividuelle de la capacité à présenter un peptide donné et donc à induire la réponse de lymphocytes T spécifiques. Ainsi, la présence ou l'absence de certaines allèles de molécules du CMH chez un sujet, peut entraîner ou non, une susceptibilité à de nombreuses maladies et à infections microbiennes.

Le polymorphisme génétique du CMH en fait également le déterminant principal de l'histocompatibilité, c'est-à-dire l'acceptation ou le rejet des greffes entre donneur et receveur. Outre cette fonction dans l'immunité adaptative impliquant les lymphocytes T, certaines molécules codées par des gènes du CMH ont aussi un rôle important dans l'immunité innée. Les cellules NK par exemple, reconnaissent par leurs récepteurs KIRs le CMH de classe I ce qui permet une reconnaissance et une tolérance du soi.

## Les cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines qui constituent des messagers inter-cellulaires. Ce sont des médiateurs qui assurent la communication entre les cellules et permettent la coordination

de la réponse immunitaire [14]. Elles peuvent être solubles ou membranaires et agir dans l'environnement des cellules sécrétrices ou à distance. Les cytokines se lient avec une haute affinité aux récepteurs de leurs cellules cibles et modifient l'expression de leurs gènes.

Au cours de la réponse innée, toutes les cellules immunitaires ainsi que les cellules épithéliales et endothéliales peuvent produire des cytokines. Les cellules immunitaires ne sont pas les seules cellules productrices de cytokines, il est estimé que pratiquement toutes les cellules de l'organisme sont capables d'en produire. Toutefois, elles restent celles qui en produisent le plus en quantité et en diversité. On distingue, les cytokines pro-inflammatoires dont l'interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ), le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine 1 (IL-1) et les cytokines anti-inflammatoires dont l'interleukine 10 (IL-10) et le facteur de croissance transformant beta (TGF- $\beta$ ).

Les cibles des cytokines de l'immunité innée sont les cellules de l'immunité innée elles-mêmes (auto-entretien et régulation de l'inflammation), mais aussi les cellules de l'immunité adaptative, des organes comme le foie (synthèse des protéines de la phase aiguë comme la CRP), l'hypothalamus (induction de la fièvre), les cellules endothéliales (activation de la coagulation) et le système nerveux central. [15]

### 3 : Système nerveux central et système immunitaire

Le fait que cerveau et immunité soient hermétiquement séparés, a été suggéré par une étude menée au début du 20<sup>ème</sup> siècle. Cette étude, montrait que des greffons insérés dans le cerveau de souris étaient rejetés bien plus tardivement que dans le reste de l'organisme. Pour son auteur, le biologiste britannique Peter Medawar, qui a reçu un prix Nobel pour ses recherches, le cerveau était ainsi imperméable au système immunitaire, il était « immuno-privilegié » [16].

Cette hypothèse d'un cerveau « immuno-privilegié », était soutenue par d'autres arguments. Les chercheurs avaient par exemple pu noter que le cerveau, était dépourvu des cellules immunitaires connues en périphérie. Seules les cellules microgliales, sortes de macrophages résidents, étaient décrites au sein du système nerveux central.

Pour expliquer ce privilège, les neuroscientifiques, avançaient le fait, que le système nerveux central, était un site sensible où la moindre réponse inflammatoire pouvait être délétère et avoir des conséquences fonctionnelles désastreuses. Les neurones, ne pouvant pas ou peu se régénérer et donc ne pas être réparés en cas de lésion immuno-induite, il apparaissait dès lors nécessaire que ces lésions soient prévenues et que le système nerveux central soit protégé.

Plusieurs mécanismes ont été décrits, permettant au système nerveux central d'être préservé du système immunitaire et de ses potentiels dégâts.

La barrière hémato encéphalique était le premier d'entre eux. Cette barrière, formée par des jonctions serrées entre les cellules endothéliales, devait empêcher la plupart des substances présentes dans le sang, y compris les cellules immunitaires, d'atteindre le cerveau. Les cellules endothéliales recouvrant complètement la lumière des capillaires du système nerveux central et étant non-fenestrées contrairement à la majorité des cellules endothéliales périphériques. La barrière hémato-encéphalique, devait donc agir comme une contrainte physique à l'entrée du système immunitaire dans le cerveau.

Les partisans de la théorie d'un cerveau immuno-privilegié, expliquaient que la barrière hématoencéphalique empêchait aussi l'entrée de la plupart des pathogènes dans le cerveau, de sorte que le système immunitaire n'y était pas nécessaire, surtout s'il était susceptible d'y produire des lésions.

Aussi, le système nerveux central, était décrit comme dissimulé du système immunitaire par le peu d'expression des produits du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et l'absence dans le cerveau de réel système lymphatique.

Pourtant, des cellules immunitaires périphériques apparaissaient dans le système nerveux central de patients présentant des infections ou des lésions cérébrales. S'appuyant sur ces résultats, des scientifiques ont suggéré que le cerveau et le système immunitaire n'interagissaient qu'en condition pathologique.

Il était donc admis qu'en cas de lésion vasculaire ou en cas de pathologie neuro-dégénérative par exemple, une atteinte des mécanismes de protection permette l'entrée de cellules immunitaires au sein des tissus cérébraux et l'apparition de lésions immuno-induites. Il s'agissait d'un premier pas vers la remise en question de l'immuno-privilège du système nerveux central.

## L'immuno-privilège en question

Ces dernières années, une série de découvertes ont révolutionné la compréhension de ces deux systèmes. Les preuves se sont accumulées indiquant une interaction permanente entre cerveau et système immunitaire, que l'on soit malade ou en bonne santé.

Les principes dogmes du privilège immunitaire se sont vus discutés :

Dès les années 1990, une étude a montré chez des souris atteintes d'une maladie similaire à la sclérose en plaques, que certaines cellules immunitaires périphériques sécrétaient de l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$ , protéine qui leurs permettait de traverser la barrière hématoencéphalique [17]. Bien que peu de cellules immunitaires soient capables d'infiltrer le système nerveux, il apparaît toutefois qu'elles sont présentes au niveau de l'encéphale, sans stress cellulaire particulier. Des études réalisées chez la souris ont montré la présence de lymphocytes, de neutrophiles, de macrophages et de cellules dendritiques au niveau des hémisphères cérébraux [18].

Aussi, des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité ont été décrites à la surface des neurones [19]. Si leur rôle n'est pas encore totalement compris, les protéines du CMH semblent pouvoir signaler la présence de synapses indésirables et initier leur élimination. Elles semblent également capables d'influencer la plasticité synaptique.

Plus récemment, des chercheurs ont découvert la présence de vaisseaux lymphatiques dans le cerveau de souris, reliant ainsi système nerveux central et système immunitaire [20]. Cette

découverte, particulièrement importante, montre bien là encore que le système nerveux central, n'échappe pas à la surveillance du système immunitaire.

Ces données ne remettent pas en cause les observations initiales de Medawar. Les greffes effectuées au sein du parenchyme cérébral sont, en effet, toujours rejetées plus lentement. Mais les raisons de cette tolérance doivent être réévaluées. Plutôt que de considérer un phénomène passif résultant de l'absence d'interaction entre le cerveau et le système immunitaire, la tolérance immunitaire pourrait provenir d'un processus actif et dynamique.

Le système immunitaire ne serait plus uniquement délétère au système nerveux central. Au contraire, plusieurs études, tendent à démontrer son rôle essentiel et bénéfique.

En condition pathologique, chez la souris, que ce soit après une lésion, ou au cours d'une pathologie de type neuro dégénératif, il a pu être démontré, que l'élimination des cellules immunitaires, aggravait la progression des troubles, tandis que la restauration de l'immunité, la ralentissait [21].

Le système immunitaire, a aussi un rôle dans la régulation du stress [22] et des comportements sociaux [23].

Plutôt qu'un modèle séparant hermétiquement système immunitaire et système nerveux central, les études récentes semblent mettre à jour un véritable rôle fonctionnel de l'immunité au sein du cerveau et ce même en condition physiologique. Le système immunitaire agirait en permanence et activement dans l'entretien du système nerveux central et la régulation des fonctions cérébrales.

### Comment le cerveau et le système immunitaire communiquent ils ?

Alors que les preuves s'accumulent, montrant que le système immunitaire joue un rôle important dans différentes fonctions cérébrales, des questions restent en suspend. Notamment, concernant les modalités de cette interaction.

Plusieurs hypothèses ont été établies et des acteurs potentiels proposés pour faire communiquer système nerveux central et système immunitaire.

- Les cytokines

Les cytokines, libérées par les cellules immunitaires périphériques sont capables de pénétrer la barrière hémato-encéphalique et ainsi venir moduler les fonctions cérébrales.

En effet, différents récepteurs aux cytokines sont présents sur l'ensemble du système nerveux, permettant ainsi l'action de ces cytokines. Au niveau de l'hippocampe par exemple, l'interleukine 1 beta (IL-1 $\beta$ ) joue un rôle important dans le processus de plasticité cérébrale intervenant dans les capacités de mémorisation [24].

Des chercheurs ont aussi démontré que l'IL-1 $\beta$  déclenche le « comportement maladie », nom donné à l'ensemble des comportements d'un individu malade, comme l'hypersomnie, l'anorexie et l'éviction des interactions sociales [25]

- Le système du complément

Il a été démontré que les protéines du complément sont exprimées par les neurones et servent de marqueurs pour les synapses non désirées qui sont ensuite digérées par la microglie, permettant le pruning synaptique [26]. Le pruning synaptique, est un processus physiologique qui a lieu autour de l'adolescence consistant en un élagage des connexions synaptiques devenues obsolètes ou déficientes. Le pruning, est étroitement associé à la phase d'apprentissage et au développement neurocognitif.

- La microglie

Ce n'est qu'au cours de la dernière décennie que la microglie, qui représente environ 15% des cellules gliales du cerveau, a fait l'objet d'investigations de la part des neuroscientifiques. La cellule microgliale est le phagocyte attiré du système nerveux central. Sa fonction est d'assurer l'élimination des débris et pathogènes pouvant perturber le fonctionnement cérébral.

Cette fonction est essentielle, elle permet de combattre les infections et d'éliminer les débris cellulaires en cas d'apoptose ou de nécrose. En cas de lésion cérébrale, la microglie, assure la phagocytose des débris cellulaires et de la myéline abimée permettant la survie neuronale et la régénération de la myéline. Activées, ces cellules produisent aussi des cytokines qui entretiennent les phénomènes inflammatoires.

Contrairement à l'idée reçue d'une microglie immobile et stagnante en condition physiologique, des études récentes, ont montré que la microglie, était en perpétuel mouvement, explorant et répondant rapidement aux changements dans son environnement.

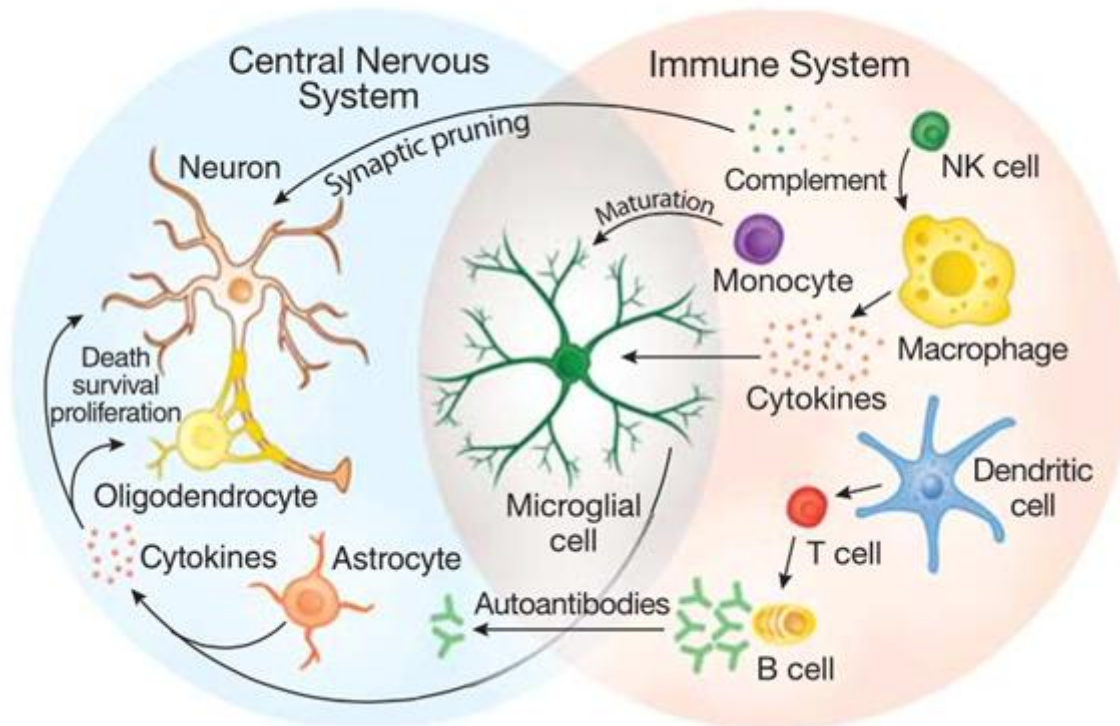
Il est de plus en plus évident que les cellules microgliales sont non seulement responsables de l'élimination des synapses pendant le développement permettant le pruning synaptique, mais également du cerveau sain et normal dans le cadre de la plasticité neuronale.

Les travaux actuels indiquent qu'en conditions physiologiques, la microglie exerce une surveillance permanente des neurones du système nerveux central. Cette surveillance se traduit par la formation de contacts transitoires entre microglie et synapses. Ces interactions physiques semblent influencer le fonctionnement des synapses.

Si le pivot de l'interaction entre cerveau et immunité semble être la cellule microgliale, plusieurs acteurs parmi, les cytokines, les molécules du complément et les glucocorticoïdes agissent ensemble et de manière articulée pour permettre une communication active et complexe entre système immunitaire et système nerveux central (fig.5).



Figure 5 : Une interaction permanente, dynamique et complexe entre système nerveux central et système immunitaire



*D'après Meltzer et al. [27]*

## Quels rôles pour les cellules NK ?

A l'interface entre immunité innée et adaptative, les cellules NK sont des acteurs clés de l'interaction entre système immunitaire et système nerveux central.

Les cellules NK sont capables d'atténuer l'hyperactivité des cellules microgliales [28], [29]. Les cellules microgliales hyperactivées deviennent en effet la cible des cellules NK. Cette interaction se fait notamment par la sécrétion de chimiokines (cytokines chimio-attractantes) par les cellules NK.

Les cellules NK peuvent aussi atténuer la neuro-inflammation en communiquant avec des monocytes / macrophages infiltrants via la libération d'acétylcholine [30]. La capacité de

synthèse de l'acétylcholine par les cellules NK augmente nettement dans des conditions inflammatoires. Les cellules NK sécrétrices d'acétylcholine, ont un rôle protecteur notamment via l'inhibition des monocytes et macrophages pro-inflammatoires.

Une étude récente [31], s'est intéressée à d'autres neurotransmetteurs, les glucocorticoïdes. Lorsqu'il détecte les cytokines produites par les cellules immunitaires périphériques en réponse à une infection, le cerveau induit la sécrétion dans le sang d'hormones connues pour être des régulateurs négatifs de l'inflammation : les glucocorticoïdes. Les auteurs montraient que les cellules NK possèdent à leur surface un récepteur qui est activé par les glucocorticoïdes produits après l'infection. Cette activation entraîne l'expression à la surface des cellules NK d'une molécule appelée PD-1, qui a une action inhibitrice sur l'activité des cellules immunitaires qui l'expriment. Les chercheurs ont ainsi observé que les souris mutantes n'exprimant pas le récepteur aux glucocorticoïdes dans leurs cellules NK, étaient davantage susceptibles de développer une réaction grave d'hyper-inflammation et de succomber lors d'une infection. Ces travaux démontrent que l'expression du récepteur aux glucocorticoïdes par les cellules NK est nécessaire pour réguler l'intensité de l'inflammation afin que la réponse immunitaire ne devienne pas toxique pour l'organisme. Cette régulation empêche le système immunitaire de s'emballer et montre la nécessité et l'implication à différents niveaux d'une communication avec le système nerveux central.

Les cellules NK peuvent également stimuler ou inhiber les lymphocytes T en produisant des cytokines activatrices ou inhibitrices et via d'autres interactions moléculaires non encore élucidées [32].

En outre, l'hypothèse selon laquelle les cellules NK participent activement à l'homéostasie cérébrale est corroborée par des observations sur leur rôle dans la maladie d'Alzheimer, montrant que l'immunosénescence des cellules NK est associée à l'inflammation et à la progression de la maladie [33].

Ceci, suggère que la régulation à la hausse des cellules NK, survenant aux premiers stades de ces affections, devrait être considérée comme une stratégie à long terme pour protéger le cerveau et faciliter le maintien de l'intégrité neuronale. Cet effet neuroprotecteur a été associé à une augmentation de l'activité de l'IFN- $\gamma$  [34].

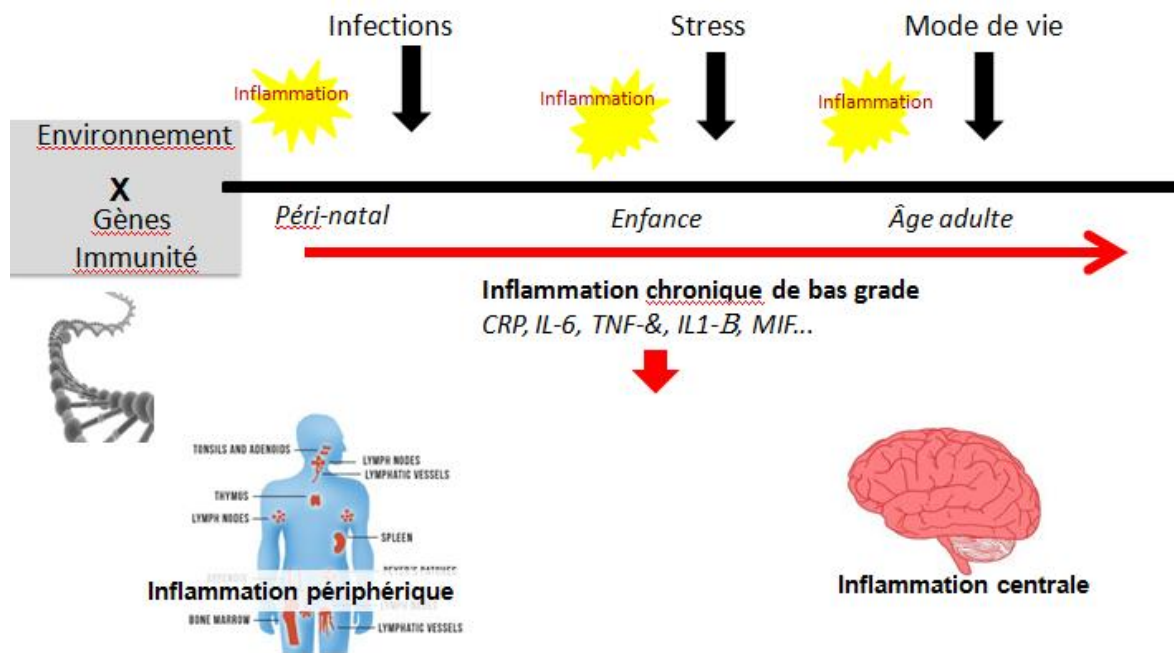
Les mécanismes d'action des cellules NK sont multiples et variés, leurs permettant un rôle de régulateur complexe dans la communication entre cerveau et immunité.

## 4 : Système immunitaire et pathologies psychiatriques

### Une susceptibilité immuno-génétique

Aujourd'hui, le modèle physiopathologique admis des troubles psychotiques, est celui d'une interaction gène environnement [35], [36]. Il consiste en une synergie entre des gènes de vulnérabilité, notamment impliqués dans la régulation du système immunitaire et des facteurs de risque environnementaux. Ces facteurs de risque, peuvent intervenir précocement pendant la grossesse, et se poursuivre tout au long de la vie de l'individu. Il peut s'agir d'évènements très variés, les plus fréquemment décrits sont : les infections, les stress, les consommations de toxiques, la maltraitance. En présence d'une susceptibilité immunogénétique, ces évènements permettent l'instauration et le maintien d'une inflammation chronique de bas grade qui elle-même, fait le nid des troubles psychotiques. En effet, l'inflammation a une incidence en périphérie où on retrouve des marqueurs inflammatoires augmentés, mais aussi dans le cerveau via l'interaction entre système immunitaire et système nerveux central. Bien sur, tous les facteurs environnementaux ne sont pas que pourvoyeurs de troubles psychiatriques, certains au contraire, vont inhiber l'inflammation chronique de bas grade, ils sont alors protecteurs. Ainsi, le modèle de dysfonctions immuno-inflammatoires, fait intervenir tout au long de la vie de l'individu, des facteurs protecteurs ou déclenchant interagissant avec une susceptibilité immunogénétique inter-individuelle [37].

Figure 6 : modèle d'interaction entre une susceptibilité immuno-génétique et des facteurs environnementaux.



*D'après Leboyer et al.[38]*

## Troubles psychotiques et dysfonctions immunitaires

Ces dernières années, plusieurs éléments tendent à replacer le système immunitaire au centre des mécanismes potentiellement en cause dans les troubles psychotiques.

Plusieurs travaux, se sont intéressés à l'épidémiologie de ces troubles et ont pu notamment grâce à des études de cohorte, mettre à jour l'association avec des événements infectieux neurotropiques [39]–[42], des réactivations rétrovirales de type HERV-W [43] et des processus auto-immuns [44].

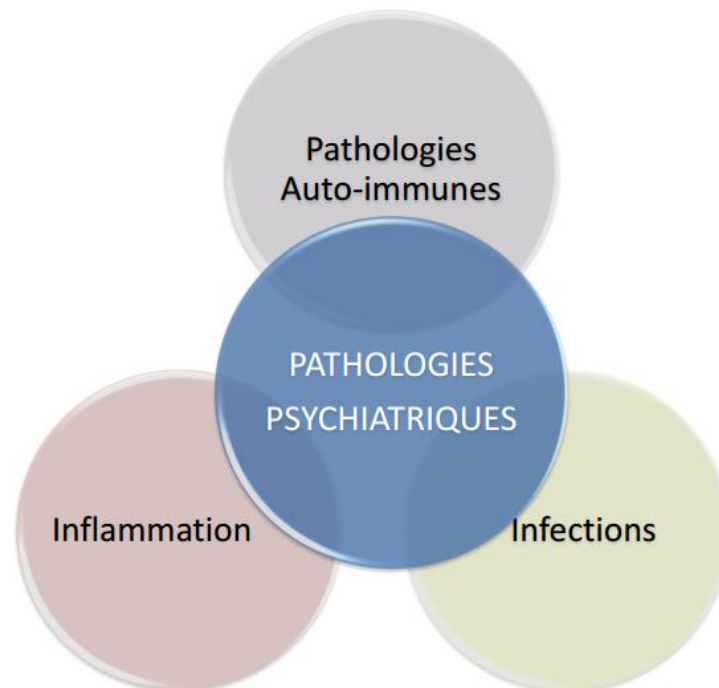
Pour les deux pathologies en questions (schizophrénie et troubles bipolaires), on retrouve sur le plan fonctionnel, des anomalies des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans les réponses immunitaires adaptatives à médiation cellulaire (Th1) dirigées contre les antigènes

intracellulaires (comme les bactéries intracellulaires et les virus) mais aussi des anomalies des cytokines anti-inflammatoires impliquées dans les réponses immunitaires adaptatives à médiation humorale (Th2) dirigées contre les antigènes extracellulaires [45].

L'avancée des travaux en génétique, et notamment les genome wide association studies (GWAS), ont permis l'identification d'associations entre des gènes impliqués dans la régulation du système immunitaire et le risque de schizophrénie [46]. C'est sur le chromosome 6 et particulièrement dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) que le signal d'association était le plus fort. Dans cette région du génome il a été montré que des variants structuraux du cluster C4, qui code pour la protéine C4 du complément, pouvaient augmenter le risque de développer une schizophrénie en influençant l'élagage synaptique (pruning) [47].

Un faisceau de preuves, soutient désormais le rôle des dysfonctions immunitaires dans la physiopathologie des troubles psychiatriques et notamment la schizophrénie et les troubles bipolaires.

Figure 7 : Dysfonctions immunitaires et pathologies psychiatriques



*D'après Khandaker et al. [39]*

## Troubles psychotiques et lymphocytes

En psychiatrie, plusieurs travaux analysant la distribution des sous-populations cellulaires du système immunitaire ont été réalisés. Chez les patients souffrant de schizophrénie en décompensation, il a été retrouvé dans le liquide cérébro-spinal des lymphocytes présentant un profil d'activation et des taux de CD4 et CD8 anormaux [48]. Une étude post mortem [49], a montré une augmentation des lymphocytes T et B dans les hippocampes de patients. Cette augmentation a été retrouvée plus prononcée chez ceux présentant une prédominance de symptômes négatifs.

En périphérie, une méta-analyse parue en 2013 [50], retrouvait chez les patients souffrant de schizophrénie, une augmentation du taux de lymphocytes CD3+, et du ratio CD4/CD8, qui se normalisaient après traitement antipsychotique, ainsi qu'une augmentation du taux de lymphocytes CD56+ (cellules NK et lymphocytes T activés). D'autres travaux ont montré qu'il existait un déséquilibre entre les voies Th1 et Th2 chez ces patients [51].

Chez les patients souffrant de troubles bipolaires, la littérature est moins riche. Une étude parue en 2003 [52], retrouvait une augmentation périphérique de lymphocytes T activés, chez les patients (symptomatiques et euthymiques), alors qu'une autre plus récente, notait une augmentation périphérique des cellules Th17 [53].

En ce qui concerne les cellules NK, des altérations de l'activité cellulaire ont été retrouvées dans certaines pathologies psychiatriques telles que le trouble obsessionnel compulsif [54], la dépression [55] et les troubles du spectre de l'autisme [56].

## 5 : Troubles psychiatriques et cellules NK

### Théorie de l'attachement et cellules NK

Pour Bowlby, psychologue anglais, père de la théorie de l'attachement, l'instinct qui conduit un bébé à rechercher sa mère est celui d'un besoin de sécurité à travers la relation à autrui, et notamment à sa figure d'attachement.

Mary Ainsworth a mis au point une méthode d'observation, la « situation étrange », permettant d'évaluer les réactions d'un bébé au stress. Le déclencheur du stress est la séparation brève d'avec sa mère et la confrontation à une personne étrangère. Se retrouver seul face à un inconnu déclenche le comportement d'attachement, mettant fin à l'exploration chez le bébé. La présence ou le retour de la mère constitue le signal d'extinction du comportement qui cesse alors.

C'est ce paradigme de la « situation étrange » qui a permis d'évaluer les réactions du bébé au retour de la mère, que Mary Ainsworth a établi trois styles d'attachement. Elle décrivait l'attachement sécure, l'attachement insécure anxieux et l'attachement insécure évitant.

Dans un cas d'attachement sécure la figure d'attachement, répond adéquatement aux signaux et aux besoins de l'enfant et ce dernier n'a pas d'effort particulier à faire pour être entendu et être l'objet d'attention et d'affection. Dans un cas d'attachement insécure, au contraire la réponse est soit inadaptée, soit incohérente, ce qui conduit l'enfant à devoir mettre en place des stratégies particulières d'adaptation, de type évitant ou anxieux.

Une première étude parue en 2007, s'est intéressée aux liens entre style d'attachement et système immunitaire dans un petit échantillon de sujets. Les auteurs, observaient qu'un attachement évitant était associé à une cytotoxicité NK faible. Cette association, était indépendante du nombre de cellules NK et suggérait aux auteurs une véritable différence fonctionnelle des cellules NK [57].

Pour compléter ce travail, une étude longitudinale d'un an, a été menée par la même équipe sur un échantillon un peu plus large. Les auteurs, confirmaient leurs résultats, un attachement évitant élevé était associé une faible activité cytotoxique NK [58].

Une étude plus récente, faisait état d'une association entre un attachement évitant et une augmentation d'IL-6 en réponse à une situation de stress à type de conflit conjugal [59].

Ces différents travaux, corroborent chez les patients avec un attachement évitant la notion d'une dysfonction immunitaire, notamment médiée par une déficience de la cytotoxicité NK.

En mettant à jour des associations entre un style d'attachement et des fonctions NK, ces études, permettent un lien dimensionnel entre le système immunitaire, nos comportements et notre susceptibilité à développer une pathologie psychiatrique. En effet, le style d'attachement peut être perçu comme le reflet global et transverse des facteurs environnementaux et génétiques et apparaitre comme une variable intéressante dans l'étude des mécanismes physiopathologiques des troubles psychiatriques et notamment le rôle des cellules NK.

## Troubles psychotiques et cellules NK

Les travaux concernant les cellules NK au cours d'un premier épisode psychotique, chez des patients avec schizophrénie ou troubles bipolaires, se sont intéressés à deux paramètres : le pourcentage de cellules NK parmi les lymphocytes totaux et l'activité cytotoxique (Tableau 1).

Les résultats des études s'intéressant au pourcentage de cellules NK chez les patients sont hétérogènes. Dans la littérature récente, la méta-analyse de 2013 précédemment citée retrouvait un taux de cellules NK augmenté à la phase aiguë d'un épisode psychotique et après neuf semaines de traitements [50]. Un travail paru en 2016 [60], mené chez 18 patients souffrant de schizophrénie chronique, notait également une augmentation du taux de cellules NK.

Au contraire, un taux diminué de cellules NK a été révélé chez des patients souffrant de schizophrénie sous traitement dans deux autres études parues en 2016 et 2018 [61], [62]. Les auteurs ont également noté une diminution chez les patients au cours d'un premier épisode psychotique, mais qui n'était plus significative après correction pour l'âge et le sexe. Il n'était pas retrouvé de différence chez les patients souffrant de troubles bipolaires. Ce travail, n'avait pas été mené en cytométrie en flux, comme tous les précédents mais proposait une nouvelle méthode, dite de déconvolution, qui évaluait par des méthodes de machine learning



(technique d'apprentissage informatique automatique) la distribution lymphocytaire à partir de données transcriptomiques. D'autres études, ne retrouvaient pas de différence significative, notamment chez les patients souffrant de troubles bipolaires [53] ou à haut risque de psychose [63].

Une étude parue en 2017, s'est intéressée à 20 patients au cours d'un épisode psychotique du post partum et 20 témoins sains. Les auteurs, ne notaient pas de différence quant au nombre total de cellules NK mais ils retrouvaient une modification de la répartition NK avec une diminution des cellules dim (cytotoxiques) et une augmentation des cellules bright (régulatrices).

Une étude récente, s'est intéressée aux cellules NK de patients avec trouble bipolaire de type I [64]. Les auteurs, ne retrouvaient pas de différence concernant le nombre total de cellules NK, mais notaient un taux élevé de cellules NK productrices de cytokines pro-inflammatoires. Ce taux de cellules NK, était associé à plusieurs variables : la prise d'un traitement par Lithium, des mesures d'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) de l'intégrité de la matière blanche et des mesures de connectivité fonctionnelle en région cortico- limbique en réponse à une tâche émotionnelle. L'imagerie par tenseur de diffusion permet de modéliser la microstructure cérébrale via les contraintes imposées par les tissus et notamment la matière blanche aux déplacements des molécules d'eau dans le cerveau.

Ces résultats, faisaient suggérer aux auteurs une influence structurelle et fonctionnelle des cellules NK sur le connectome cérébral des patients avec troubles bipolaires.

Ils proposaient que l'effet du traitement par Lithium sur les cellules NK et notamment l'augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, puisse participer à l'effet connu du Lithium de protection de l'intégrité de la matière blanche [65]. Cette hypothèse était néanmoins en contradiction avec un précédent travail de la même équipe qui rapportait des effets négatifs des cytokines pro-inflammatoires sur la microstructure de la matière blanche [66].

L'activité cytotoxique NK est avec le taux de cellules NK le paramètre le plus étudié chez les patients avec trouble bipolaire et schizophrénie. Dans la littérature, les études, utilisaient une méthode avec des cellules cibles issues d'une lignée tumorale K562, marquées en intracellulaire par du chrome 51. Les cellules K562, sont connues pour être sensibles à la

fonction cytotoxique exercée par les cellules NK et donc utilisées comme standards. Des résultats très contrastés ont été obtenus.

Récemment une équipe s'est intéressée à la réponse des cellules NK au stress social chez des patients au cours d'un premier épisode psychotique [67]. Une augmentation de l'activité NK a été observée chez les témoins, mais pas chez les patients, chez qui l'activité NK moyenne était diminuée par rapport aux témoins. Des résultats contraires ont été observés dans un autre travail paru en 2000 [68], avec une activité NK augmentée chez les patients souffrant de schizophrénie. Cette augmentation demeurait significative même lorsqu'étaient retirés les patients naïfs de traitement, qui avaient l'activité la plus augmentée. A l'inverse, d'autres études ne retrouvaient pas de différence significative (tableau 2).

Ces différents résultats, concernant les taux de cellules NK et l'activité NK retrouvés dans la littérature, peuvent en partie s'expliquer par la petite taille des populations étudiées, les approches méthodologiques ainsi que l'hétérogénéité des stades de la maladie et des prises en charge médicamenteuses.

Récemment, une équipe du laboratoire s'est intéressée à des patients souffrant d'un trouble du spectre de l'autisme de haut niveau, et a proposé une approche différente avec la réalisation d'une caractérisation fonctionnelle et phénotypique extensive des cellules NK [69]. Cette approche permet une exploration plus globale avec l'analyse du profil des récepteurs de surface et la détermination des capacités de dégranulation et de production de cytokine des cellules NK. Les auteurs ont noté que les cellules NK de ces patients, étaient distribuées à des taux normaux en comparaison à ceux de témoins sains mais exprimaient à leur surface un phénotype cellulaire spécifique « HLA-DR+KIR2DL1+NKG2C+ » tout en produisant une quantité anormale de cytokines pro-inflammatoires. Ils ont également constaté des corrélations entre des anomalies des cellules NK et des dimensions cliniques (quotient intellectuel, échelles de communication et de réciprocité sociale). Le fait le plus marquant de ces résultats était la surexpression à la surface des cellules NK d'une majorité de patients, du récepteur activateur NKG2C, en l'absence de tout stigmate d'infection au Cytomégalo virus (CMV), un pathogène connu dans la littérature pour être strictement lié à l'activation de NKG2C. Les auteurs ont évoqué la possibilité de l'existence d'un autre pathogène qui resterait à identifier ou d'un mécanisme d'expression différent potentiellement lié au trouble du spectre de l'autisme.

## PARTIE 2 – TRAVAIL EXPERIMENTAL : CARACTERISATION PHENOTYPIQUE ET FONCTIONNELLE DES CELLULES NK AU COURS D’UN PREMIER EPISODE PSYCHOTIQUE.

---

Afin de mieux comprendre le rôle des cellules NK dans la physiopathologie des troubles psychotiques, nous avons choisi de réaliser une caractérisation phénotypique et fonctionnelle extensive de ces cellules chez des patients au cours d’un premier épisode psychotique.

La caractérisation phénotypique, consiste à identifier les récepteurs présents à la surface des cellules NK. Il en résulte un profil de récepteurs permettant d’appréhender, une sorte de carte d’identité de la cellule NK. En effet, les récepteurs, renseignent quant à l’activation cellulaire (HLA-DR), la différenciation (CD57), et l’analyse de l’expression des récepteurs activateurs (NKG2D, NKG2C, DNAM-1, NKp30, NKp46) et inhibiteurs (NKG2A, KIR-L).

La caractérisation fonctionnelle quant à elle, permet de connaître les capacités de dégranulation et/ou de production de cytokines des cellules NK de chaque patient. Les études de polyfonction, renseignent quant à la capacité des cellules NK à cumuler ou non ces fonctions. Ensemble, ces données, permettent d’identifier un profil NK complet. Dans l’hypothèse d’une implication des cellules NK dans la physiopathologie des troubles psychotiques, ce profil permettrait de renseigner quant aux mécanismes d’implication des cellules NK et permettrait l’identification de profils à risque voire de biomarqueurs.

Dans ce contexte, une cohorte de patients ayant présenté récemment un premier épisode psychotique permet de réaliser une analyse immunologique relativement proche du début de la maladie afin de limiter les biais dus par exemple aux traitements antipsychotiques au long cours et à la chronicité des pathologies.

Nous avons pu travailler sur une cohorte de patients qui ont été inclus lors d’un premier épisode psychotique dans le cadre d’un programme de recherche (projet ANR AutoMobil). Le diagnostic de schizophrénie ou de troubles bipolaires a été posé a posteriori en fonction de l’évolution clinique des patients.

Les questions que nous nous sommes posées et qui ont motivé la réalisation de cette étude étaient les suivantes :

Quelles sont les caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles des cellules NK dans une population de patients au cours d'un premier épisode psychotique ?

Au sein de cette population, existe-t-il une différence entre les cellules NK de patients souffrant de troubles bipolaires et de schizophrénie ?

Les résultats retrouvés chez les patients souffrant d'un trouble du spectre de l'autisme de haut niveau et notamment la présence du récepteur NKG2C, sont-ils également observés chez les patients souffrant de troubles bipolaires et de schizophrénie ?

# Matériel et méthodes

## Population

Les patients ont été inclus dans le pôle de psychiatrie et d'addictologie des hôpitaux universitaires Henri Mondor à l'occasion d'une hospitalisation pour un premier épisode psychotique. Les patients devaient être majeurs, affiliés à un régime de sécurité sociale ou ayant droit et être admis pour un premier épisode psychotique, un premier épisode maniaque délirant, ou un premier épisode dépressif délirant. Les critères d'exclusion consistaient en la présence d'une pathologie neurologique sévère (épilepsie, sclérose en plaque, encéphalite en particulier), la prise d'un traitement en cours immunosuppresseur ou immunomodulateur, un abus d'alcool ou de drogue dans les 24 heures précédant l'inclusion. Les données cliniques comportaient : poids, taille, consommation de tabac, antécédent de tentative de suicide. Les échelles MADRS, YMRS ont été utilisées pour coter respectivement les éléments dépressifs et maniaques. Les symptômes psychopathologiques des états psychotiques étaient évalués par l'échelle PANSS, la symptomatologie générale par les échelles GAF et CGI. Les prélèvements sanguins des témoins sains ont été recueillis auprès de l'Etablissement Français du Sang (EFS), appariés et sélectionnés comme l'ensemble des témoins inclus dans les études NK du laboratoire sur la base de critères spécifiques : absence de toute pathologie chronique ou aiguë actuelle ou dans les antécédents, absence de tout contexte infectieux dans les six mois, absence de pathologie auto-immune, métabolique et cardiovasculaire.

## Méthodes de laboratoire

L'ensemble des travaux a été réalisé sur des échantillons cellulaires congelés et stockés à l'inclusion à la biobanque de la plateforme de ressources biologiques de l'hôpital Henri Mondor.

## - Analyses phénotypiques

Les cellules (PBMC, Peripheral Blood Mononuclear Cells) ont été incubées après décongélation, avec un panel de 16 anticorps : anti-CD159a/NKG2A-PE (130-098-814) Miltenyi Biotech, anti-CD335/NKp46-PE (130-107-510) Miltenyi Biotech, anti-CD314/NKG2D-APC (130-092-673) Miltenyi Biotech, anti-HLA-DR (307626) BioLegend, anti-CD57-VioBlue (130-096-530) Miltenyi Biotech, anti CD226/DNAM-1 FITC (559-788) Becton Dickinson, anti-CD337/NKp30-PE (563385) Becton Dickinson, anti-CD158b anti-KIR2DL2/KIR2DL3-PE (130-092-618) Miltenyi Biotech, anti-CD159c/NKG2C-PE (130-103-637) Miltenyi Biotech, anti-CD158b/KIR2DL1-FITC (130-103-933) Miltenyi Biotech, anti-CD158e1-KIR3DL1-APC (312712) BioLegend, anti-CD328/Siglec7-PE (130-100-983) Miltenyi Biotech, anti-CD85j/ILT2-APC (130-098-446) Miltenyi Biotech, anti-CD69-ECD (6607110) Beckman Coulter, anti-CD16 (560717) Becton Dickinson, anti CD161-FITC (130-109-581) Miltenyi Biotech. Les cellules ont été analysées en cytométrie en flux avec un cytomètre Gallios (Beckman Coulter). La population lymphocytaire CD45+ (anti-CD45-VioGreen; 130-110-638 Miltenyi Biotech) / viable (FVD eFluor 506 ; 65-0866 Thermo Fisher), CD3- (anti-CD3-APC; 4330036 Thermo Fisher) et CD56+ (anti-CD56-PC7 A21692 Beckman Coulter), correspondait aux cellules NK. L'expression de chaque marqueur était exprimée en pourcentage des cellules NK totales.

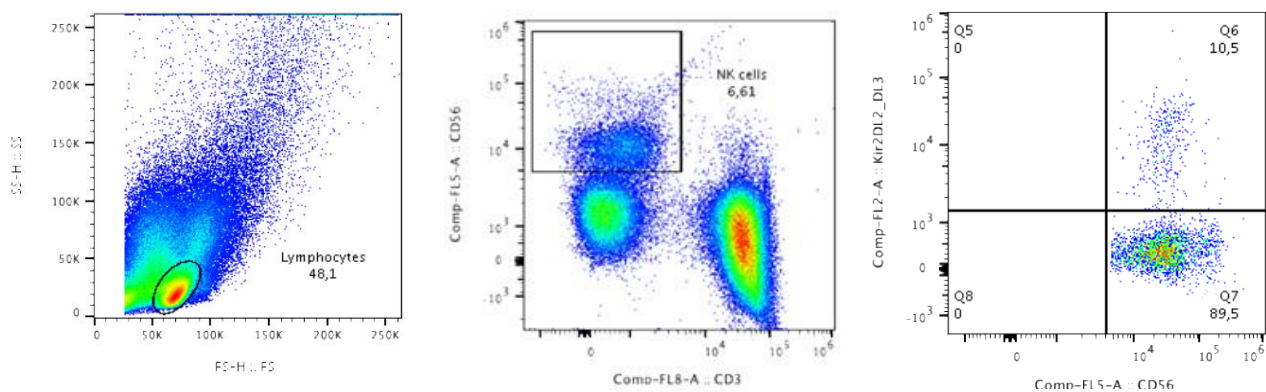
Figure 8 : Cytomètre Gallios



*Beckman Coulter*

Dans un premier temps, les lymphocytes vivants, étaient sélectionnés parmi toutes les cellules mononuclées selon leur profil dimensionnel et après identification par un marqueur de viabilité. Parmi tous les lymphocytes vivants, les cellules NK (CD3-CD56+) étaient à leurs tours sélectionnées. Puis pour chaque récepteur on identifiait deux populations de cellules NK selon qu'elles exprimaient ou non le récepteur choisi.

Figure 9 : Sélection des lymphocytes vivants parmi tous les PBMC, puis gating des cellules NK (CD3- CD56+) puis, pour chaque récepteur identification d'une population de cellules NK qui exprime ce récepteur à sa surface.

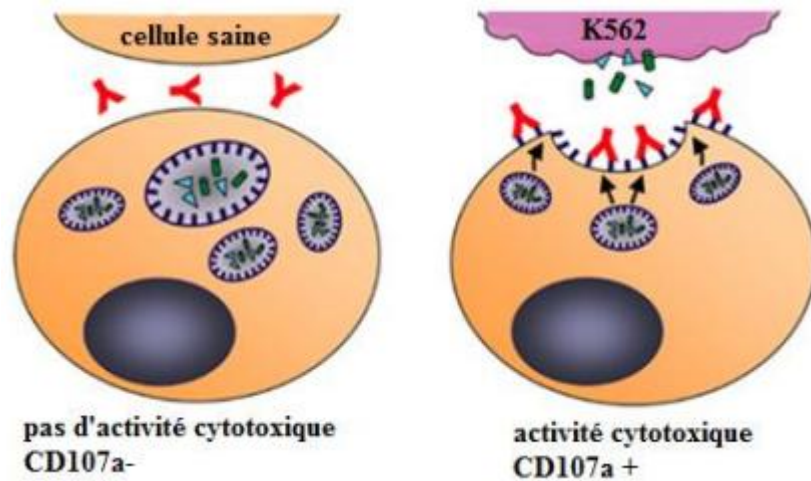


### - Analyses des capacités de dégranulation et de production intra-cellulaire de cytokines

Les analyses de polyfonction ont été réalisées sur des cellules cultivées une nuit en présence d'IL-12 (10 ng/ml) et IL-18 (100 ng/ml) et sur des cellules en présence de cellules cibles d'une lignée tumorale K562 et sur des PBMC sans cible ni cytokine. Les cellules ont été incubées avec des marqueurs de surface cellulaire (anticorps anti-CD3, anti-CD56 et anti-CD45). La capacité de dégranulation a été analysée par détection du marqueur CD107a, à un ratio cellule effectrice/cible de 1/1 [70]. Les cellules ont été incubées en présence d'anticorps anti-CD107a-FITC (555800 Becton Dickinson) pendant 1 h, puis incubées pendant 5 h après addition de solutions Golgi Stop et Golgi Plug (BD Biosciences). Golgi Stop et Golgi Plug, sont des inhibiteurs de protéines de transport, ils permettent l'accumulation intracellulaire de protéines, et ainsi la facilitation de leur détection en cytométrie en flux. Pour l'analyse intracellulaire, les cellules ont été fixées et perméabilisées avec le kit cytofix / cytoperm

(Becton Dickinson) puis incubées avec des anticorps anti-IFN- $\gamma$  (Alexa- MAb Fluor-700, Becton Dickinson) et anti-TNF- $\alpha$  (eFluor450, eBiosciences).

Figure 10 : Mesure de l'activité cytotoxique des cellules NK en présence des cellules cibles K562, grâce au marqueur de dégranulation CD107a.



*D'après Uhrberg et al.[71]*

La sélection des cellules NK et l'identification des marqueurs, se faisaient selon les mêmes méthodes que celles décrites pour la caractérisation phénotypique.

## Analyses statistiques

Les analyses de cytométrie ont été effectuées avec le logiciel FlowJo® tandis que celles de polyfonction avec les logiciels Pestle® et Spice®. Les analyses statistiques ont été réalisées sur Prism® et R®. Les résultats des analyses phénotypiques et fonctionnelles des patients et des témoins ont été comparés grâce à un test non paramétrique de Mann-Whitney. Les résultats des populations de patients avec troubles bipolaires, avec schizophrénie et des témoins ont été interprétés grâce à un test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les corrélations entre l'expression des marqueurs de surface et les dimensions cliniques, ont été estimées par un test de corrélation de Spearman.



# Résultats

## Description de l'échantillon

93 patients ont été inclus au cours d'un premier épisode psychotique, nous avons pu analyser les échantillons de 39 patients, 16 avec troubles bipolaires et 16 avec schizophrénie. Les 7 autres patients ont été inclus au cours d'épisode dépressif unipolaire ou d'épisode psychotique bref. La moyenne d'âge des patients, était de 29.1 ans (32.3 et 25.1 ans pour les troubles bipolaires et la schizophrénie respectivement). Parmi les patients, il y avait 21 hommes et 18 femmes (7H/9F chez les patients bipolaires, 11H/5F chez les patients schizophrènes). Les prélèvements sanguins de 32 témoins sains ont été recueillis auprès de l'EFS. Certaines techniques, en raison du faible nombre de PBMC n'ont pu être réalisées chez l'ensemble des patients et des témoins. Ainsi, les analyses phénotypiques des marqueurs CD69, CD16, ILT2 et Siglec7 et les analyses de polyfonction, ont été réalisées chez 28 patients (13 avec troubles bipolaires, 10 avec schizophrénie) et respectivement 11 et 26 témoins.

Tableau 3 : Description des données cliniques (moyennes), des patients au cours d'un premier épisode psychotique (FEP), avec troubles bipolaires (BP) et avec schizophrénie (SZ).

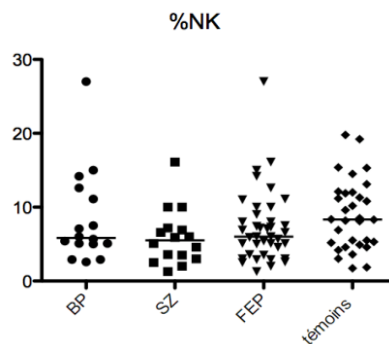
	Patients FEP	Patients BP	Patients SZ
Nombre	39	16	16
Age (ans)	29.1	32.3	25.1
Sexe (H/F)	21/18	7/9	11/5
MADRS	14.8	18.6	13.6
YMRS	14.6	11.9	17.6
PANSS tot.	77.9	78.2	81.2
PANSS P	20.4	20.2	21.8
PANSS N	19.0	18.7	19.5
PANSS G	38.5	39.3	39.9
CGI	5.0	5.0	5.2
GAF SYMPTOMES	28.2	28.2	28.3
GAF HANDICAP	33.4	31.7	34.2
ATCD de TS	8/29	2/10	5/11
Tabac (fumeurs)	15/29	4/10	9/11
BMI	20.3	21.2	21.1

Les patients, ont reçu au préalable une information sur l'étude avec la possibilité de refuser que soient utilisés leurs données et échantillons. L'étude a reçu l'avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et de la Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL).

## Analyses phénotypiques

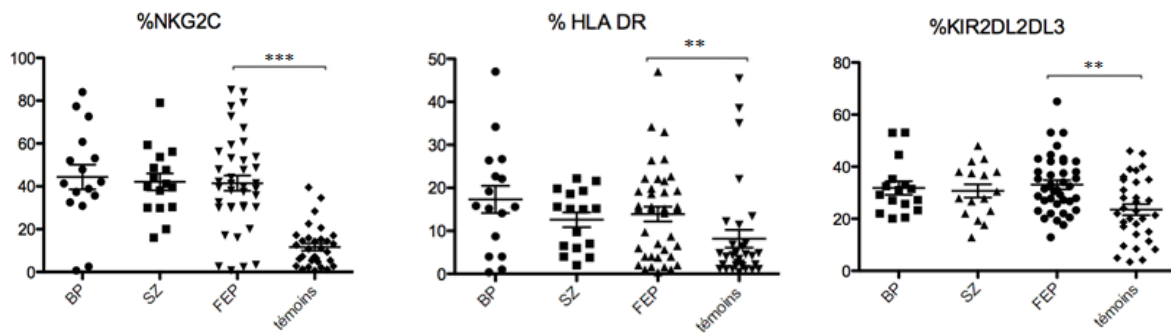
La comparaison entre patients et témoins ne retrouvait pas de différence significative du nombre de cellules NK.

Figure 11 : pourcentages de cellules NK chez l'ensemble des patients au cours d'un premier épisode psychotique (FEP) incluant ceux souffrant de troubles bipolaires (BP), de schizophrénie (SZ) et les témoins sains.



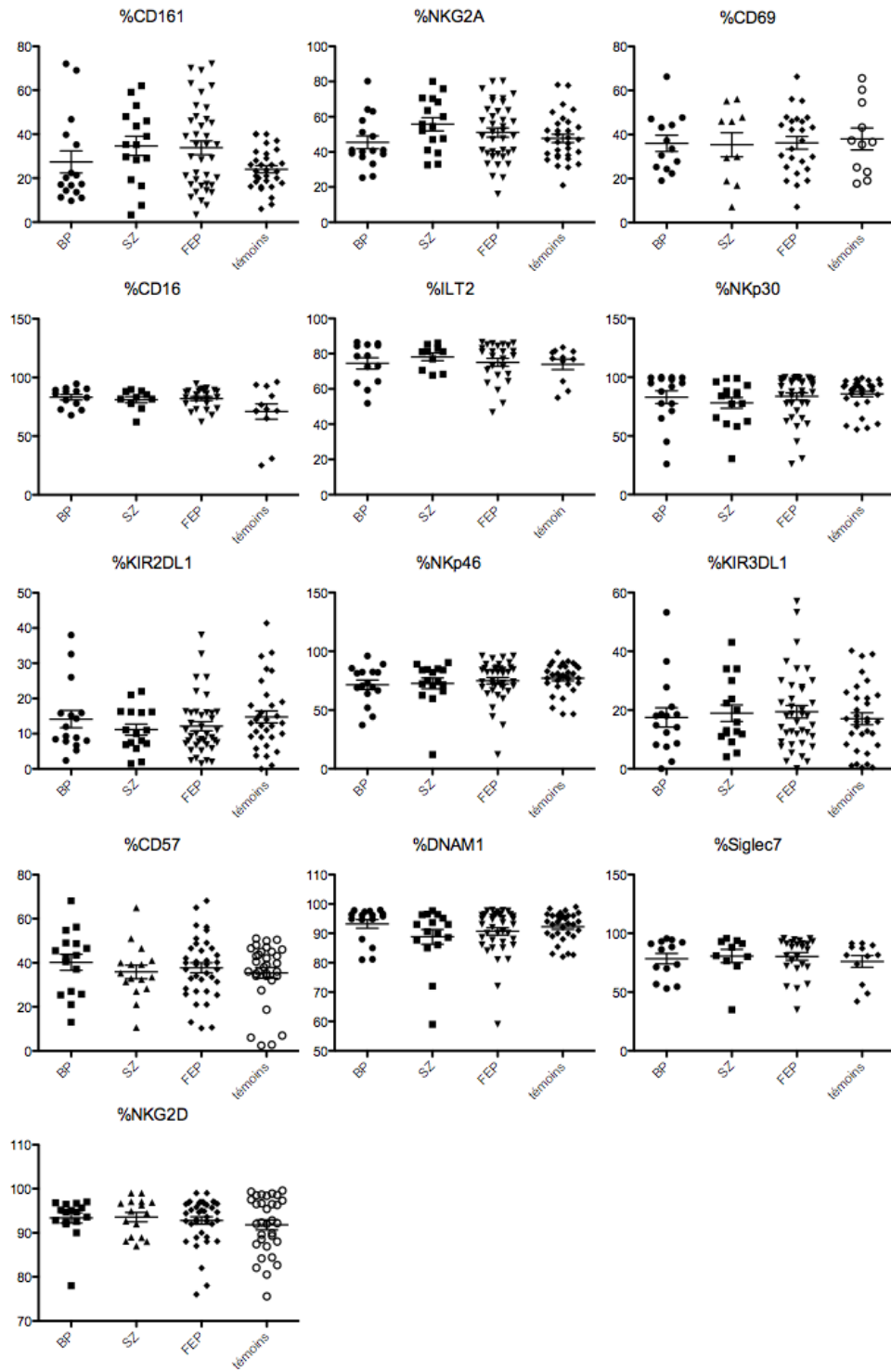
L'étude phénotypique des cellules NK a permis de mettre en évidence des différences entre les patients et les témoins pour l'expression des marqueurs NKG2C, HLA-DR et KIR2DL2/KIR2DL3 (fig.4). Ils ont été retrouvés significativement augmentés chez les patients (avec respectivement  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,002$  et  $p = 0,008$ ). Par contre, aucune différence n'a été notée au sein des patients en fonction de la pathologie sous-jacente.

Figure 12 : pourcentages de cellules NK exprimant les marqueurs NKG2C, KIR2DL2/KIR2DL3 et HLA-DR chez l'ensemble des patients au cours d'un premier épisode psychotique (FEP) incluant ceux souffrant de troubles bipolaires (BP), de schizophrénie (SZ) et les témoins sains.



De plus, aucune différence significative n'a été notée pour l'expression des autres marqueurs étudiés (fig.13) entre les patients et les donneurs sains et entre les groupes de patients avec schizophrénie et avec troubles bipolaires.

Figure 13 : Pourcentages de cellules NK exprimant les marqueurs CD161, NKG2A, CD69, CD16, ILT2, NKp30, KIR2DL1, NKp46, KIR3DL1, CD57, DNAM1, Siglec7 et NKG2D chez l'ensemble des patients au cours d'un premier épisode psychotique (FEP), incluant ceux souffrant de troubles bipolaires (BP), de schizophrénie (SZ) et les témoins sains.

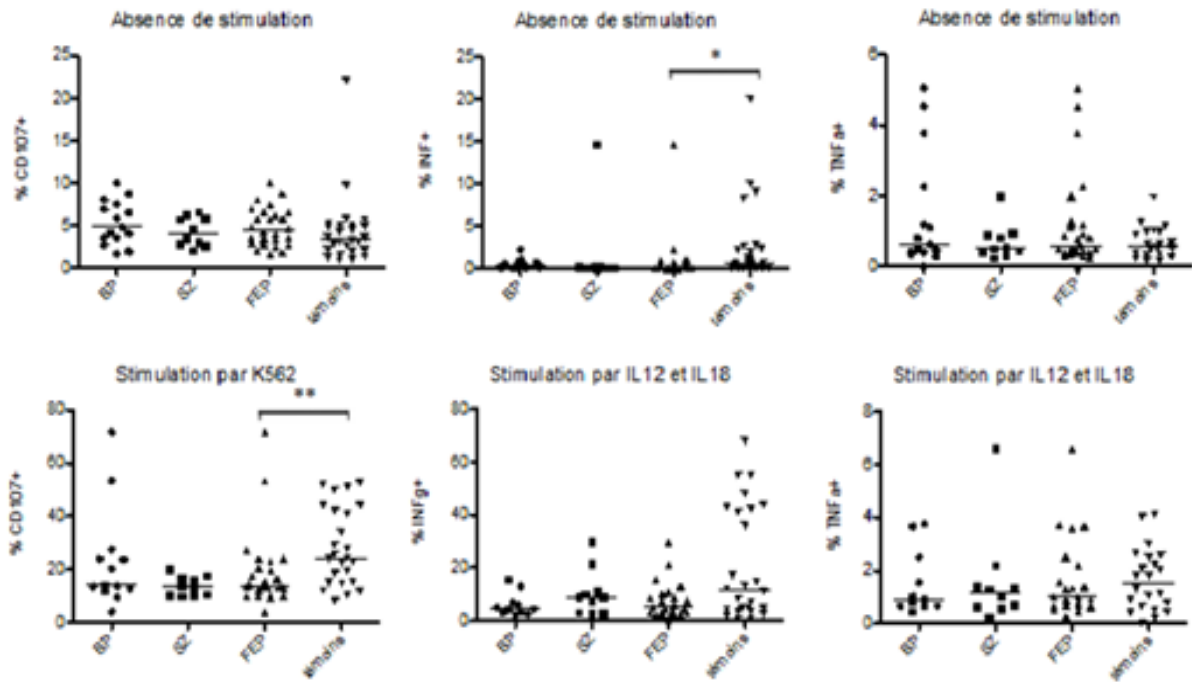


## Analyses fonctionnelles

Pour mesurer l'activité cytotoxique des cellules NK, l'expression du marqueur de dégranulation CD107a a été testée par cytométrie en flux. Après stimulation par des cellules cibles K562, une diminution significative a été observée chez les patients lors d'un premier épisode psychotique ( $p = 0,009$ ) par rapport aux témoins, alors qu'aucune différence n'a été mise en évidence en l'absence de stimulation (fig.14).

Concernant la production intra-cytoplasmique de cytokines par les cellules NK, une diminution significative de production d'IFN- $\gamma$  a été observée chez les patients au cours d'un premier épisode psychotique ( $p = 0,046$ ) en l'absence de stimulation, qui n'était plus significative après stimulation par IL12 et IL18 ( $p = 0,053$ ) (fig.14). De plus, aucune différence de production de TNF- $\alpha$  n'a été observée entre patients et témoins avec ou sans stimulation. Dans toutes ces études des résultats similaires ont été observés entre les groupes de patients avec schizophrénie et troubles bipolaires (fig.14).

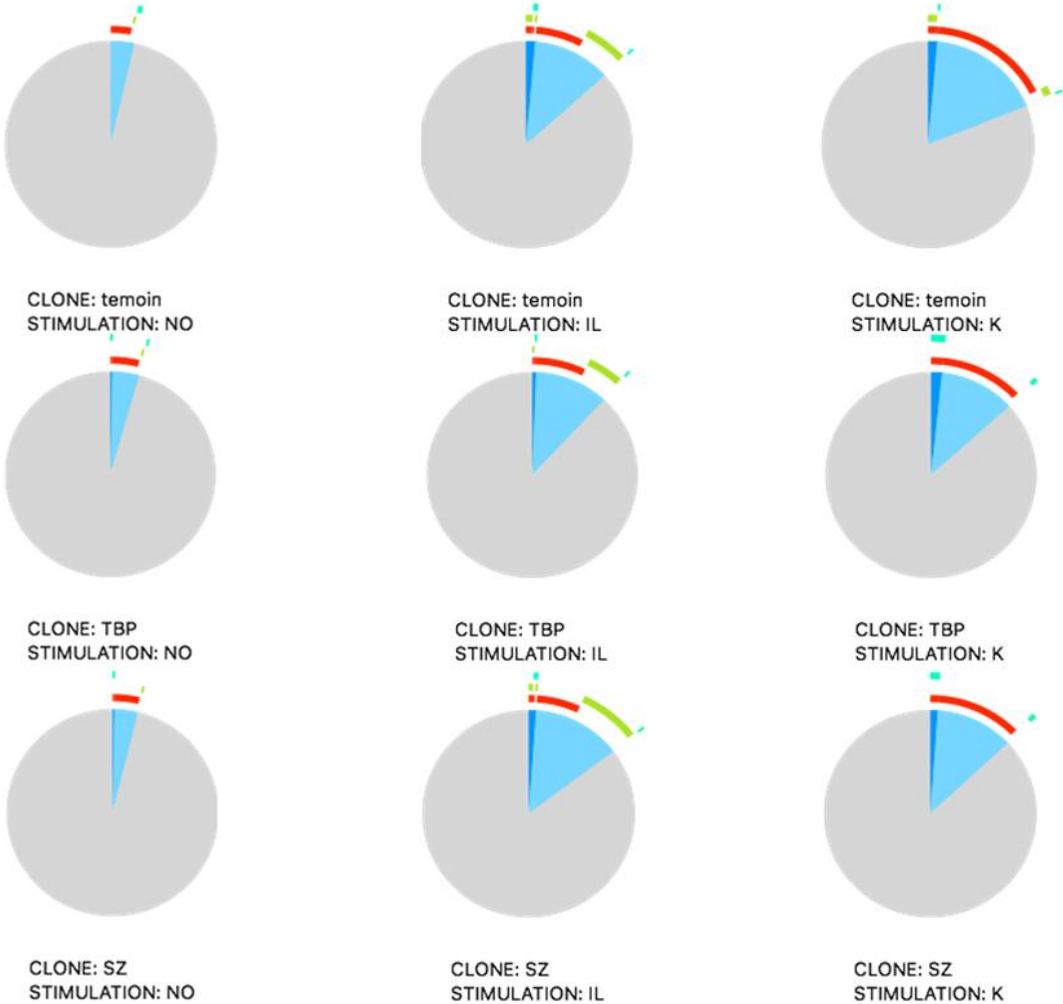
Figure 14 : Représentation en dot-plot des fonctions de dégranulation (CD107+), et de production d'IFN- $\gamma$  et de TNF- $\alpha$ , des cellules NK chez l'ensemble des patients au cours d'un premier épisode psychotique (FEP), incluant ceux souffrant de troubles bipolaires (BP), de schizophrénie (SZ) et les témoins sains (témoins), en l'absence de stimulation ou après stimulation par des cellules K562 ou de l'IL12 et de l'IL18.



### - Analyse des polyfonctions

Les études de polyfonction ont pour objectif de déterminer si une cellule NK est capable d'exécuter simultanément plusieurs fonctions différentes. Les résultats montrés dans la figure 15 montrent que les patients ont des capacités polyfonctionnelles relativement similaires à celles des témoins (fig.15).

Figure 15 : Représentation graphique des polyfonctions NK (dégranulation et production d'IFN- $\gamma$  et de TNF- $\alpha$ ) des cellules NK de patients au cours d'un premier épisode psychotique, souffrant de troubles bipolaires (TBP), ou de schizophrénie (SZ) et de témoins. Les résultats sont montrés sans stimulation (NO) et après stimulation par des cellules K562 (K) ou de l'IL12 et de l'IL18 (IL).



**Pie Chart Arc Legend**

- CD107 +
- IFN $\gamma$  +
- TNF $\alpha$  +

- 3 fonctions
- 2 fonctions
- 1 fonction
- 0 fonction



La caractérisation phénotypique des cellules NK des patients au cours d'un premier épisode psychotique, n'a pas noté de différence significative entre les patients avec troubles bipolaires et schizophrénie. Il n'est pas non plus retrouvé entre ces deux groupes de patients, de différence significative concernant les analyses fonctionnelles et des polyfonctions.

## Caractéristiques NK et données cliniques

Après correction pour l'âge et le sexe, une corrélation positive significative a été observée entre l'expression du récepteur KIR2DL2/KIR2DL3 et le score de PANSS total ( $r = 0.48$ ,  $p = 0.017$ ). Par contre aucune corrélation n'a été observée entre les autres dimensions cliniques (âge, sexe, IMC, statut tabagique, et scores YMRS et MADRS) et les autres marqueurs étudiés, dont HLA-DR, NKG2C et les différentes fonctions NK.

## Discussion

Notre étude s'est intéressée à des cellules clés du système immunitaire, à la jonction entre immunité innée et adaptative, les cellules NK, chez des patients au cours d'un premier épisode psychotique. Des travaux antérieurs avaient analysé la distribution lymphocytaire et l'activité NK et obtenus des résultats hétérogènes. A notre connaissance, cette étude est la première à réaliser une caractérisation phénotypique et fonctionnelle extensive de ces cellules au sein de cette population de patients présentant un premier épisode psychotique.

Nous avons ainsi pu mettre en évidence une augmentation de l'expression de certains récepteurs à la surface des cellules NK ainsi que la présence de déficiences fonctionnelles des cellules NK chez ces patients.

Le résultat le plus intéressant, bien qu'intrigant, est l'observation d'une surexpression du récepteur NKG2C+ accompagnée de la positivité du marqueur d'activation HLA-DR (NKG2C+, HLA-DR+).

NKG2C est un récepteur activateur principalement impliqué dans les infections virales au cytomégalovirus (CMV). L'augmentation phénotypique NKG2C+ au cours d'un premier épisode psychotique, amène à s'interroger sur le statut sérologique de nos patients. Le cytomégalovirus (CMV) est un agent pathogène de la famille des herpesvirus. Il s'agit d'un virus neurotropique qui demeure habituellement latent [72] et est, sauf condition particulière (grossesse, immunodépression) asymptomatique chez l'homme. La prévalence du CMV chez d'adulte, est de l'ordre de 60% dans les pays développés et 80% dans les pays en voie de développement. Plusieurs études, ont signalé une association entre la séropositivité au CMV et des pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie [73] et le trouble bipolaire [74]. Une étude récente [75], notait que des taux d'Immuglobuline G augmentés (témoins d'un antécédent d'infection par CMV) étaient associés à une diminution du volume de l'hippocampe et à des déficits cognitifs chez les patients avec schizophrénie et troubles bipolaires.

Deux études, se sont intéressées au CMV chez les patients au cours d'un premier épisode psychotique. Bolu et al.[76] ne notaient pas de différence significative concernant la séropositivité CMV entre patients (46%) et témoins sains (40%), mais retrouvaient des scores aux échelles évaluant les symptômes négatifs (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) augmentés chez les patients séropositifs au CMV. Martinuzzi et al. [77] retrouvaient dans leur cohorte de patients au cours d'un premier épisode psychotique, 56% de patients positifs pour le CMV. Il s'agissait d'une étude sans groupe contrôle, évaluant à posteriori les critères de réponse aux traitements. La séropositivité CMV était associée chez les patients très symptomatiques sur le plan psychiatrique à une mauvaise réponse aux traitements.

HLA-DR est une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II qui est uniquement exprimée à la surface des cellules NK activées. L'expression constitutive de HLA-DR serait en accord avec la présence d'un virus ou encore avec un profil inflammatoire.

Il serait donc intéressant de déterminer le statut CMV de patients au cours d'un premier épisode psychotique et si celui-ci est corrélé avec l'expression du récepteur NKG2C. Il s'agirait alors d'un argument important suggérant que ce virus pourrait jouer un rôle dans la

physiopathologie des premiers épisodes psychotiques. Dans le cas contraire, il faudrait en premier lieu envisager l'implication d'un autre pathogène.

Ce profil NKG2C+ HLA-DR+ retrouvé augmenté chez les patients au cours d'un premier épisode psychotique, est particulièrement intéressant puisque comparable à celui décrit par Bennabi et al.[69] chez les patients avec trouble du spectre de l'autisme de haut niveau. Les similitudes retrouvées dans la caractérisation phénotypique des cellules NK entre les patients souffrant de trouble du spectre de l'autisme de haut niveau et les patients au cours d'un premier épisode psychotique, invitent à s'interroger sur d'éventuels facteurs communs dans l'histoire de ces troubles, et pourrait laisser à penser qu'il s'agit du résultat d'un évènement précoce commun qui resterait à déterminer.

Dans l'hypothèse selon laquelle seraient impliqués des processus neuro-développementaux similaires, nous aurions pu retrouver au niveau des cellules NK des caractéristiques différentes au sein des patients au cours d'un premier épisode psychotique, avec davantage de similitudes entre les patients souffrant de trouble du spectre de l'autisme de haut niveau et ceux avec une schizophrénie en raison du caractère neuro-développemental anormal commun aux deux pathologies. Notre travail n'a apporté aucun argument en faveur de cette hypothèse, possiblement en raison du relatif faible nombre de patients inclus et qui incite à étendre l'étude à des cohortes plus importantes. Alternativement, nous pouvons envisager que des troubles de l'immunité innée, notamment portés par les cellules NK, seraient communs au cours d'un premier épisode psychotique entre les patients souffrant de troubles bipolaires et de schizophrénie. Des études longitudinales et la détermination de profils phénotypiques NK à distance du premier épisode, permettraient de mieux comprendre l'évolution des profils NK selon les pathologies et ainsi de pouvoir décrire l'histoire naturelle de ces pathologies.

Nous avons aussi observé une expression élevée des récepteurs KIR2DL2/KIR2DL3 à la surface des cellules NK des patients inclus pour un premier épisode. Ce résultat montre une différence avec ce qui a été observé chez les patients avec troubles du spectre de l'autisme où c'était le récepteur KIR2DL1 qui était surexprimé [69]. Il est de plus important de souligner le fait que l'expression de KIR2DL2/KIR2DL3 est associée au score de PANSS total, reflétant la sévérité de la pathologie. Ceci pourrait suggérer un rôle spécifique à ces marqueurs chez les patients souffrant d'un premier épisode psychotique d'autant qu'une étude génétique

antérieure avait montré que la molécule HLA-C\*01:02, un des ligands de KIR2DL2, est augmentée chez les patients avec schizophrénie [78]. Afin de conforter nos résultats, une étude génétique de l'ensemble des marqueurs KIR et de leurs ligands devrait être envisagée chez les patients de notre étude. De plus, Il serait intéressant au cours d'une étude longitudinale de voir si la corrélation avec les données cliniques se confirme et d'observer son évolution après l'introduction d'un traitement et à distance de l'épisode.

Au niveau fonctionnel, nous observons une diminution des principales fonctions NK; à savoir la dégranulation et la production d'IFN- $\gamma$  chez les patients présentant un premier épisode psychotique. Il est cependant important de noter que ces dysfonctions n'influaient pas sur les capacités polyfonctionnelles des cellules NK, similaires chez les patients et les témoins. Il faut aussi souligner que les données fonctionnelles obtenues après stimulation ne sont que partiellement informatives, n'ayant pas été réalisées en présence de cibles pertinentes pour chacune des pathologies.

## CONCLUSION

---

Au cours d'un premier épisode psychotique, il semblerait qu'une dysfonction immunitaire impliquant les cellules NK pourrait en expliquer l'origine des troubles. En effet, la caractérisation phénotypique et fonctionnelle extensive des cellules NK a permis de mettre en évidence dans notre cohorte de patients au cours d'un premier épisode psychotique, des cellules NK hyperactivées et hypofonctionnelles.

Aussi, on retrouve à la surface des cellules NK, une augmentation de l'expression du récepteur activateur NKG2C, récepteur dont l'expression est connue dans la littérature pour être associée au cytomégalovirus. La détermination du statut sérologique (CMV) des patients serait donc utile notamment au cours d'un premier épisode psychotique.

Plus spécifiquement, l'expression à la surface des cellules NK des récepteurs KIR2DL2/KIR2DL3 semble être associée à des symptômes plus graves.

Par ailleurs, des similitudes phénotypiques et fonctionnelles ont été retrouvées entre les patients au cours d'un premier épisode psychotique et ceux avec trouble du spectre de l'autisme de haut niveau. Il serait ainsi intéressant, de déterminer si les patients au cours d'un premier épisode psychotique évoluant vers une schizophrénie se rapprochent davantage de ceux avec trouble du spectre de l'autisme de haut niveau même si d'après notre cohorte, les patients avec schizophrénie ne semblent pas différer de ceux avec troubles bipolaires.

Il serait utile au praticien, d'étudier les cellules NK des patients pour mieux comprendre et appréhender la physiopathologie des premiers épisodes psychotiques et notamment pour les sujets les plus graves. Néanmoins, sur le plan pratique, une caractérisation phénotypique et fonctionnelle extensive des cellules NK reste coûteuse, d'autant que sur le plan thérapeutique, en dehors des anti-Cox2 adjuvants, les traitements immuno-inflammatoires n'ont pas montré de réelle efficacité.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. Fusar-Poli et al., 'The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review', *JAMA Psychiatry*, vol. 70, no. 1, pp. 107–120, Jan. 2013.
- [2] P. Baldwin et al., 'Epidemiology of First-Episode Psychosis: Illustrating the Challenges Across Diagnostic Boundaries Through the Cavan-Monaghan Study at 8 Years', *Schizophr. Bull.*, vol. 31, no. 3, pp. 624–638, Jan. 2005.
- [3] J. B. Kirkbride et al., 'The epidemiology of first episode psychosis in early intervention in psychosis services: findings from the Social Epidemiology of Psychoses in East Anglia [SEPEA] study', *Am. J. Psychiatry*, vol. 174, no. 2, pp. 143–153, Feb. 2017.
- [4] P. D. McGorry, I. B. Hickie, A. R. Yung, C. Pantelis, and H. J. Jackson, 'Clinical staging of psychiatric disorders: A heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions', *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, vol. 40, no. 8, pp. 616–622, 2006.
- [5] P. D. McGorry, 'Early Intervention in Psychosis', *J. Nerv. Ment. Dis.*, vol. 203, no. 5, pp. 310–318, May 2015.
- [6] D. O. Perkins, H. Gu, K. Boteva, and J. A. Lieberman, 'Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis', *Am. J. Psychiatry*, vol. 162, no. 10, pp. 1785–1804, Oct. 2005.
- [7] P. D. McGorry et al., 'Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: A review and future directions', *J. Clin. Psychiatry*, vol. 70, no. 9, pp. 1206–1212, 2009.
- [8] C. A. J. Jr et al., *Immunobiology*, 5th ed. Garland Science, 2001.
- [9] L.-A. H. Allen and A. Aderem, 'Mechanisms of phagocytosis', *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 8, no. 1, pp. 36–40, Feb. 1996.
- [10] J. V. Sarma and P. A. Ward, 'The Complement System', *Cell Tissue Res.*, vol. 343, no. 1, pp. 227–235, Jan. 2011.
- [11] M. A. Caligiuri, 'Human natural killer cells', *Blood*, vol. 112, no. 3, pp. 461–469, Aug. 2008.
- [12] J. R. McGhee, 'The world of TH1/TH2 subsets: first proof', *J. Immunol. Baltim. Md* 1950, vol. 175, no. 1, pp. 3–4, Jul. 2005.
- [13] E. Bettelli, T. Korn, and V. K. Kuchroo, 'Th17: the third member of the effector T cell trilogy', *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 19, no. 6, pp. 652–657, Dec. 2007.

- [14] S. P. Commins, L. Borish, and J. W. Steinke, 'Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines', *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, no. 2, pp. S53–S72, Feb. 2010.
- [15] A. Eskilsson, E. Mirrasekhian, S. Dufour, M. Schwaninger, D. Engblom, and A. Blomqvist, 'Immune-Induced Fever Is Mediated by IL-6 Receptors on Brain Endothelial Cells Coupled to STAT3-Dependent Induction of Brain Endothelial Prostaglandin Synthesis', *J. Neurosci.*, vol. 34, no. 48, pp. 15957–15961, Nov. 2014.
- [16] P. B. Medawar, 'Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye', *Br. J. Exp. Pathol.*, vol. 29, no. 1, pp. 58–69, Feb. 1948.
- [17] T. A. Yednock, C. Cannon, L. C. Fritz, F. Sanchez-Madrid, L. Steinman, and N. Karin, 'Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against  $\alpha 4 \beta 1$  integrin', *Nature*, vol. 356, no. 6364, p. 63, Mar. 1992.
- [18] H. A. Kim et al., 'Brain immune cell composition and functional outcome after cerebral ischemia: comparison of two mouse strains', *Front. Cell. Neurosci.*, vol. 8, Nov. 2014.
- [19] C. J. Shatz, 'MHC Class I: an unexpected role in neuronal plasticity', *Neuron*, vol. 64, no. 1, pp. 40–45, Oct. 2009.
- [20] A. Louveau et al., 'Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels', *Nature*, vol. 523, no. 7560, pp. 337–341, Jul. 2015.
- [21] M. Schwartz, G. Moalem, R. Leibowitz-Amit, and I. R. Cohen, 'Innate and adaptive immune responses can be beneficial for CNS repair', *Trends Neurosci.*, vol. 22, no. 7, pp. 295–299, Jul. 1999.
- [22] M. N. Silverman and E. M. Sternberg, 'Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction', *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1261, pp. 55–63, Jul. 2012.
- [23] A. J. Filiano et al., 'Unexpected role of interferon- $\gamma$  in regulating neuronal connectivity and social behaviour', *Nature*, vol. 535, no. 7612, pp. 425–429, Jul. 2016.
- [24] F. M. Ross, S. M. Allan, N. J. Rothwell, and A. Verkhratsky, 'A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices', *J. Neuroimmunol.*, vol. 144, no. 1, pp. 61–67, Nov. 2003.
- [25] R. Dantzer, 'Cytokine-Induced Sickness Behavior: Mechanisms and Implications', *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 933, no. 1, pp. 222–234, 2001.

- [26] A. H. Stephan, B. A. Barres, and B. Stevens, 'The Complement System: An Unexpected Role in Synaptic Pruning During Development and Disease', *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 35, no. 1, pp. 369–389, 2012.
- [27] A. Meltzer and J. Van de Water, 'The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder', *Neuropsychopharmacology*, vol. 42, no. 1, pp. 284–298, Jan. 2017.
- [28] F.-D. Shi, H.-G. Ljunggren, A. La Cava, and L. Van Kaer, 'Organ-specific features of natural killer cells', *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 11, no. 10, pp. 658–671, Sep. 2011.
- [29] G. Snijders, R. Brouwer, S. Kemner, F. Bootsman, H. A. Drexhage, and M. H. J. Hillegers, 'Genetic and environmental influences on circulating NK and T cells and their relation to bipolar disorder', *Int. J. Bipolar Disord.*, vol. 7, Feb. 2019.
- [30] W. Jiang et al., 'Acetylcholine-producing NK cells attenuate CNS inflammation via modulation of infiltrating monocytes/macrophages', *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 114, no. 30, pp. E6202–E6211, 25 2017.
- [31] L. Quatrini et al., 'Endogenous glucocorticoids control host resistance to viral infection through the tissue-specific regulation of PD-1 expression on NK cells', *Nat. Immunol.*, vol. 19, no. 9, p. 954, Sep. 2018.
- [32] E. Narni-Mancinelli, S. Ugolini, and E. Vivier, 'Tuning the threshold of natural killer cell responses', *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 25, no. 1, pp. 53–58, Feb. 2013.
- [33] C. Solana, R. Tarazona, and R. Solana, 'Immunosenescence of Natural Killer Cells, Inflammation, and Alzheimer's Disease', *Int. J. Alzheimers Dis.*, vol. 2018, p. 3128758, 2018.
- [34] A. Le Page et al., 'Role of the peripheral innate immune system in the development of Alzheimer's disease', *Exp. Gerontol.*, vol. 107, pp. 59–66, 01 2018.
- [35] G. Modinos et al., 'Molecular genetic gene–environment studies using candidate genes in schizophrenia: A systematic review', *Schizophr. Res.*, vol. 150, no. 2, pp. 356–365, Nov. 2013.
- [36] M. Bernardo et al., 'Modelling gene-environment interaction in first episodes of psychosis', *Schizophr. Res.*, vol. 189, pp. 181–189, Nov. 2017.
- [37] J. Oliveira, A. J. Oliveira-Maia, R. Tamouza, A. S. Brown, and M. Leboyer, 'Infectious and immunogenetic factors in bipolar disorder', *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 136, no. 4, pp. 409–423, 2017.
- [38] M. Leboyer, M. Berk, R. H. Yolken, R. Tamouza, D. Kupfer, and L. Groc, 'Immuno-psychiatry: an agenda for clinical practice and innovative research', *BMC Med.*, vol. 14, no. 1, p. 173, 28 2016.



- [39] G. M. Khandaker, L. Cousins, J. Deakin, B. R. Lennox, R. Yolken, and P. B. Jones, 'Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment', *Lancet Psychiatry*, vol. 2, no. 3, pp. 258–270, Mar. 2015.
- [40] P. R. Nielsen, M. E. Benros, and P. B. Mortensen, 'Hospital contacts with infection and risk of schizophrenia: a population-based cohort study with linkage of Danish national registers', *Schizophr. Bull.*, vol. 40, no. 6, pp. 1526–1532, Nov. 2014.
- [41] N. Hamdani et al., 'Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample', *J. Affect. Disord.*, vol. 148, no. 2–3, pp. 444–448, Jun. 2013.
- [42] A. S. Brown and E. J. Derkits, 'Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies', *Am. J. Psychiatry*, vol. 167, no. 3, pp. 261–280, Mar. 2010.
- [43] M. Leboyer, R. Tamouza, D. Charron, R. Faucard, and H. Perron, 'Human endogenous retrovirus type W (HERV-W) in schizophrenia: A new avenue of research at the gene–environment interface', *World J. Biol. Psychiatry*, vol. 14, no. 2, pp. 80–90, Mar. 2013.
- [44] M. E. Benros, W. W. Eaton, and P. B. Mortensen, 'The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis', *Biol. Psychiatry*, vol. 75, no. 4, pp. 300–306, Feb. 2014.
- [45] D. Goldsmith, M. Rapaport, and B. Miller, 'A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression', *Mol. Psychiatry*, vol. 21, no. 12, pp. 1696–1709, Dec. 2016.
- [46] S. Ripke et al., 'Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci', *Nature*, vol. 511, no. 7510, pp. 421–427, Jul. 2014.
- [47] A. Sekar et al., 'Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4', *Nature*, vol. 530, no. 7589, pp. 177–183, Feb. 2016.
- [48] H. V. Nikkilä, K. Müller, A. Ahokas, R. Rimón, and L. C. Andersson, 'Increased frequency of activated lymphocytes in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia', *Schizophr. Res.*, vol. 49, no. 1–2, pp. 99–105, Apr. 2001.
- [49] S. Busse et al., 'Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations?', *Brain. Behav. Immun.*, vol. 26, no. 8, pp. 1273–1279, Nov. 2012.

- [50] B. J. Miller, B. Gassama, D. Sebastian, P. Buckley, and A. Mellor, 'Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects', *Biol. Psychiatry*, vol. 73, no. 10, pp. 993–999, May 2013.
- [51] K.-S. Na and Y.-K. Kim, 'Monocytic, Th1 and th2 cytokine alterations in the pathophysiology of schizophrenia', *Neuropsychobiology*, vol. 56, no. 2–3, pp. 55–63, 2007.
- [52] M. N. Breunis et al., 'High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder', *Biol. Psychiatry*, vol. 53, no. 2, pp. 157–165, Jan. 2003.
- [53] K. Becking et al., 'The circulating levels of CD4+ t helper cells are higher in bipolar disorder as compared to major depressive disorder', *J. Neuroimmunol.*, vol. 319, pp. 28–36, Jun. 2018.
- [54] D. Denys, S. Fluitman, A. Kavelaars, C. Heijnen, and H. Westenberg, 'Decreased TNF-alpha and NK activity in obsessive-compulsive disorder', *Psychoneuroendocrinology*, vol. 29, no. 7, pp. 945–952, Aug. 2004.
- [55] E.-J. Park, J.-H. Lee, J.-H. Chae, K.-H. Lee, S.-I. Han, and Y.-W. Jeon, 'Natural Killer T cells in patients with major depressive disorder', *Psychiatry Res.*, vol. 144, no. 2–3, pp. 237–239, Nov. 2006.
- [56] A. M. Enstrom et al., 'Altered gene expression and function of peripheral blood natural killer cells in children with autism', *Brain. Behav. Immun.*, vol. 23, no. 1, pp. 124–133, Jan. 2009.
- [57] A. Picardi et al., 'Attachment security and immunity in healthy women', *Psychosom. Med.*, vol. 69, no. 1, pp. 40–46, Jan. 2007.
- [58] A. Picardi et al., 'Attachment style and immunity: A 1-year longitudinal study', *Biol. Psychol.*, vol. 92, no. 2, pp. 353–358, Feb. 2013.
- [59] J.-P. Gouin et al., 'Attachment avoidance predicts inflammatory responses to marital conflict', *Brain. Behav. Immun.*, vol. 23, no. 7, pp. 898–904, Oct. 2009.
- [60] E. Fernandez-Egea et al., 'Peripheral Immune Cell Populations Associated with Cognitive Deficits and Negative Symptoms of Treatment-Resistant Schizophrenia', *PLoS One*, vol. 11, no. 5, p. e0155631, 2016.
- [61] P. Karpiński, D. Frydecka, M. M. Sasiadek, and B. Misiak, 'Reduced number of peripheral natural killer cells in schizophrenia but not in bipolar disorder', *Brain. Behav. Immun.*, vol. 54, pp. 194–200, May 2016.

- [62] P. Karpiński, J. Samochowiec, D. Frydecka, M. M. Sasiadek, and B. Misiak, 'Further evidence for depletion of peripheral blood natural killer cells in patients with schizophrenia: A computational deconvolution study', *Schizophr. Res.*, vol. 201, pp. 243–248, 2018.
- [63] J. Counotte et al., 'Th17/T regulator cell balance and NK cell numbers in relation to psychosis liability and social stress reactivity', *Brain. Behav. Immun.*, vol. 69, pp. 408–417, 2018.
- [64] R. Furlan et al., 'Natural Killer cells protect white matter integrity in Bipolar Disorder', *Brain. Behav. Immun.*, Jun. 2019.
- [65] F. Benedetti et al., 'Lithium and GSK3- $\beta$  promoter gene variants influence white matter microstructure in bipolar disorder', *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 38, no. 2, pp. 313–327, Jan. 2013.
- [66] F. Benedetti et al., 'Inflammatory cytokines influence measures of white matter integrity in Bipolar Disorder', *J. Affect. Disord.*, vol. 202, pp. 1–9, Sep. 2016.
- [67] J. A. E. . M. van Venrooij et al., 'Impaired Neuroendocrine and Immune Response to Acute Stress in Medication-Naive Patients With a First Episode of Psychosis', *Schizophr. Bull.*, vol. 38, no. 2, pp. 272–279, Mar. 2012.
- [68] G. Yovel, P. Sirota, D. Mazeh, G. Shakhar, E. Rosenne, and S. Ben-Eliyahu, 'Higher natural killer cell activity in schizophrenic patients: the impact of serum factors, medication, and smoking', *Brain. Behav. Immun.*, vol. 14, no. 3, pp. 153–169, Sep. 2000.
- [69] M. Bennabi et al., 'Persistence of dysfunctional natural killer cells in adults with high-functioning autism spectrum disorders: stigma/consequence of unresolved early infectious events?', *Mol. Autism*, vol. 10, p. 22, 2019.
- [70] A. Achour et al., 'Expansion of CMV-mediated NKG2C<sup>+</sup> NK cells associates with the development of specific de novo malignancies in liver-transplanted patients', *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 192, no. 1, pp. 503–511, Jan. 2014.
- [71] M. Uhrberg, 'The CD107 mobilization assay: viable isolation and immunotherapeutic potential of tumor-cytolytic NK cells', *Leukemia*, vol. 19, no. 5, pp. 707–709, May 2005.
- [72] E. S. Mocarski, 'Immunomodulation by cytomegaloviruses: manipulative strategies beyond evasion', *Trends Microbiol.*, vol. 10, no. 7, pp. 332–339, Jul. 2002.

- [73] F. M. Leweke et al., ‘Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia’, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 254, no. 1, pp. 4–8, Feb. 2004.
- [74] T. Tanaka et al., ‘Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder’, *Neurosci. Res.*, vol. 115, pp. 59–63, Feb. 2017.
- [75] J. Houenou et al., ‘Cytomegalovirus seropositivity and serointensity are associated with hippocampal volume and verbal memory in schizophrenia and bipolar disorder’, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 48, pp. 142–148, Jan. 2014.
- [76] A. Bolu et al., ‘Seropositivity of neurotropic infectious agents in first-episode schizophrenia patients and the relationship with positive and negative symptoms’, *Psychiatr. Danub.*, vol. 28, no. 2, pp. 132–138, Jun. 2016.
- [77] E. Martinuzzi et al., ‘Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: the OPTiMiSE cohort study’, *Transl. Psychiatry*, vol. 9, no. 1, p. 20, 17 2019.
- [78] Irish Schizophrenia Genomics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, ‘Genome-wide association study implicates HLA-C\*01:02 as a risk factor at the major histocompatibility complex locus in schizophrenia’, *Biol. Psychiatry*, vol. 72, no. 8, pp. 620–628, Oct. 2012.
- [79] A. Hisham A. \*\* El-Sayed, ‘Immunological changes in patients with mania: changes in cell mediated immunity in a sample from Egyptian patients’, *Egypt. J. Immunol.*, vol. 13, no. 1, pp. 79–85, Jan. 2006.
- [80] B. Sperner-Unterweger et al., ‘T-cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naive first episode patients and chronic schizophrenic patients’, *Schizophr. Res.*, vol. 38, no. 1, pp. 61–70, Jul. 1999.
- [81] J. Steiner et al., ‘Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity’, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 260, no. 7, pp. 509–518, Oct. 2010.
- [82] K. C. L. Torres et al., ‘The leukocytes expressing DARPP-32 are reduced in patients with schizophrenia and bipolar disorder’, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 33, no. 2, pp. 214–219, Mar. 2009.
- [83] S. Rudolf et al., ‘Search for atypical lymphocytes in schizophrenia’, *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*, vol. 5, no. 1, pp. 33–37, Jan. 2004.
- [84] T. Sasaki, S. Nanko, R. Fukuda, T. Kawate, H. Kunugi, and H. Kazamatsuri, ‘Changes of immunological functions after acute exacerbation in schizophrenia’, *Biol. Psychiatry*, vol. 35, no. 3, pp. 173–178, Feb. 1994.

- [85] M. H. Abdeljaber, M. P. Nair, M. A. Schork, and S. A. Schwartz, 'Depressed natural killer cell activity in schizophrenic patients', *Immunol. Invest.*, vol. 23, no. 4–5, pp. 259–268, Aug. 1994.
- [86] A. Urch, C. Müller, H. Aschauer, F. Resch, and C. C. Zielinski, 'Lytic effector cell function in schizophrenia and depression', *J. Neuroimmunol.*, vol. 18, no. 4, pp. 291–301, Jul. 1988.
- [87] C. L. Caldwell, M. Irwin, and J. Lohr, 'Reduced natural killer cell cytotoxicity in depression but not in schizophrenia', *Biol. Psychiatry*, vol. 30, no. 11, pp. 1131–1138, Dec. 1991.
- [88] L. Schindler, M. Leroux, J. Beck, H. W. Moises, and H. Kirchner, 'Studies of cellular immunity, serum interferon titers, and natural killer cell activity in schizophrenic patients', *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 73, no. 6, pp. 651–657, Jun. 1986.
- [89] L. E. DeLisi, J. R. Ortaldo, A. E. Maluish, and R. J. Wyatt, 'Deficient natural killer cell (NK) activity and macrophage functioning in schizophrenic patients', *J. Neural Transm.*, vol. 58, no. 1–2, pp. 99–106, 1983.

## Annexe 1

Tableau 1: Tableau récapitulatif des études s'intéressant au pourcentage de cellules NK chez les patients souffrant de schizophrénie (SZ), de troubles bipolaires (BP) et au cours d'un premier épisode psychotique (FEP).

Etude	Méthode	Population de patients	Résultats
Pourcentage de cellules NK diminué			
2018 Karpinski et al.[62]	Déconvolution* et	711 patients SZ 713 témoins sains	Diminution chez les patients
2016 Karpinski et al.[61]	Déconvolution*	200 patients SZ. - 171 déjà traités. - 29 naïfs de traitement  50 patients BP. > 200 témoins sains.	Diminution significative chez les patients SZ traités. Diminution non significative après correction par le sexe et l'âge chez les patients FEP. Pas de différence significative chez les patients BP.
2000 Abeer et al.[79]	Cytométrie	20 patients BP au cours d'un épisode maniaque 20 témoins sains	Diminution chez les patients
1999 Sperner-Unterweger et al.[80]	Cytométrie	55 patients SZ. - 21 FEP. - 34 déjà traités, au cours d'une rechute. 16 témoins sains.	Diminution chez les patients SZ, premier épisode et chroniques, à J0 et J7 et normalisation à la sortie.
Pas de différence significative concernant le pourcentage de cellules NK			
2019 Furlan et al.[64]	Cytométrie	30 patients BP aigus 36 témoins sains	Pas de différence significative entre les groupes.
2018 Counotte et al.[63]	Cytométrie	80 sujets à faible risque de psychose 53 sujets à haut risque de psychose	Pas de différence significative entre les groupes.
2018 Becking et al.[53]	Cytométrie	83 patients BP stables. 8 patients BP aigus. 165 témoins sains.	Pas de différence significative entre les groupes.
2012 Van Venrooij et al. [67]	Cytométrie	11 patients SZ au cours d'un premier épisode. 15 témoins sains.	Pas de différence significative entre les groupes.

2010 Steiner et al.[81]	Cytométrie	26 patients SZ. - 15 déjà traités. - 11 sans traitement. 32 témoins sains.	Pas de différence significative entre les groupes. Pas de différence chez les patients SZ sans traitement à l'entrée et à 6 semaines de traitement.
2009 Torres et al.[82]	Cytométrie	8 patients SZ. 7 patients bipolaires. 7 témoins sains.	Pas de différence significative entre les groupes.
2004 Rudolf et al.[83]	Cytométrie	31 patients SZ au cours d'une rechute. 31 témoins sains.	Pas de différence significative entre les groupes.
2000 Yovel et al.[68]	Cytométrie	29 patients SZ. - 18 déjà traités. - 11 sans traitement > 8 semaines. 8 patients non SZ. 31 témoins sains.	Pas de différence significative entre les groupes.
Pourcentage de cellules NK augmenté			
2016 Fernandez-Egea et al.[60]	Cytométrie	18 patients SZ chroniques. - 17 traités par Clozapine.	Augmentation chez les patients.
2013 Miller et al.[50]	Méta-analyse		Augmentation chez les patients en phase aigüe et après 9 semaines de traitement.
1994 Sasaki et al.[84]	Cytométrie	14 patients SZ en phase aigüe. - 11 déjà traités.	L'augmentation retrouvée initialement, n'était plus constatée à 4 et 8 semaines d'hospitalisation.

\* *déconvolution* : technique évaluant par des méthodes de machine learning (apprentissage informatique automatique) la distribution lymphocytaire à partir de données transcriptomiques.

## Annexe 2

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des études s'intéressant à l'activité NK des patients souffrant de schizophrénie (SZ), de troubles bipolaires (BP) et au cours d'un premier épisode psychotique (FEP)

Etude	Méthode	Population de patients	Résultats
<b>Activité NK diminuée</b>			
2012 Van Venrooij et al.[67]	Cytométrie Stress social	11 patients SZ au cours d'un premier épisode. 15 témoins sains.	Augmentation immédiate chez les témoins en réponse au stress, non observée chez les patients. Activité moyenne diminuée chez les patients (en dehors de l'épisode de stress).
1994 Abdeljaber et al.[85]	Cytométrie	73 patients SZ. 25 témoins sains.	Diminution significative chez les patients SZ.
1988 Urch et al.[86]	Cytométrie	20 patients SZ. - 15 déjà traités. - 5 sans traitement. 19 patients dépressifs. 19 témoins sains.	Diminution significative chez les patients SZ non traités, mais non significative chez les patients SZ traités.
<b>Pas de différence significative concernant l'activité NK</b>			
1994 Sasaki et al.[84]	Cytométrie	14 patients SZ en phase aigüe. - 11 déjà traités. - 3 sans traitement. 20 témoins sains.	Pas de différence entre patients et témoins. Une différence était notée au sein de la population de patients avec une activité diminuée à l'admission vs l'activité mesurée à 4 semaines et à 8 semaines d'hospitalisation.
1991 Caldwell et al.[87]	Cytométrie	8 patients SZ naïfs de traitement au cours d'un premier épisode à début tardif. 8 témoins sains.	Pas de différence significative entre les groupes.
1986 Schindler et al.[88]	Cytométrie	30 patients SZ. 30 témoins sains.	Pas de différence significative entre les groupes.
1983 De Lisi et al.[89]	Cytométrie	27 patients SZ stables. 17 témoins sains.	Pas de différence significative entre les groupes.
<b>Activité NK augmentée</b>			
2000 Yovel et al.[68]	Cytométrie	29 patients SZ. - 18 déjà traités. - 11 sans traitement > 8 semaines. 8 patients non SZ. 31 témoins sains.	Augmentation chez les patients SZ. Demeurait significative même lorsqu'étaient exclus les patients SZ non traités, dont l'activité NK était la plus augmentée.



Caractérisation phénotypique et fonctionnelle des cellules NK au cours d'un premier épisode psychotique.

Le premier épisode psychotique est fréquemment inaugural de troubles tels que la schizophrénie ou les troubles bipolaires. Toutefois, sa physiopathologie n'est que partiellement comprise. L'hypothèse de dysfonctions immuno-inflammatoires et en particulier des cellules NK, connaît un regain d'intérêt. L'objectif de ce travail était d'étudier la spécificité du profil immunitaire phénotypique et fonctionnel des cellules NK au cours d'un premier épisode psychotique. 39 patients ont été inclus dans le pôle de psychiatrie Henri Mondor à l'occasion d'une hospitalisation pour un premier épisode psychotique et 32 témoins. Une caractérisation phénotypique et fonctionnelle des cellules NK a été réalisée en cytométrie en flux. Nous avons identifié des profils de cellules NK hyperactivées et hypofonctionnelles chez les patients, associés à une augmentation de l'expression du récepteur NKG2C. En outre, l'expression de KIR2DL2/KIR2DL3 était augmentée à la surface des cellules NK des patients et était corrélée à la sévérité des symptômes psychotiques. De façon intéressante, la plupart de ces résultats avait été observée chez des patients souffrant de trouble du spectre de l'autisme et interroge quant à des événements précoces communs. Il serait intéressant de définir le statut sérologique des patients de l'étude pour mieux comprendre l'expression phénotypique NKG2C, récepteur activateur connu dans la littérature pour être lié au CMV.

Cellules NK, premier épisode psychotique, schizophrénie, troubles bipolaires, système immunitaire, immuno-psychiatrie, cytomegalovirus

Phenotype and functional characterization of NK cells during a first episode of psychosis.

The first episode of psychosis is usually followed by disorders such as schizophrenia or bipolar disorder. However, we don't fully understand its physiopathology. The immune hypothesis, and especially the NK cells' function is an increasing focus of interest. The aim of this work was to study the specificity of the phenotype and functional profil of NK cells during a first episode of psychosis. 39 patients were included in the Henri Mondor psychiatry center during a hospitalization for a first episode of psychosis and 32 healthy controls. Phenotypic and functional characterization of NK cells was performed in flow cytometry. We identified hyperactivated and hypofunctional NK cell profiles in patients, associated with an increase of NKG2C receptor expression. In addition, the expression of KIR2DL2 / KIR2DL3 was increased on the surface of the patients' NK cells and correlated with psychosis symptoms' severity. Interestingly, most of these findings have been observed in patients with autism spectrum disorder and questions about common early events. It would be interesting to define patients' serological status to understand better the phenotypic expression NKG2C, activator receptor known in the literature to be linked to CMV.

NK cells, first episode of psychosis, schizophrenia, bipolar disorders, immune system, immunopsychiatry, cytomegalovirus

**Université Paris Descartes**  
**Faculté de Médecine Paris Descartes**  
**15, rue de l'École de Médecine**  
**75270 Paris cedex 06**