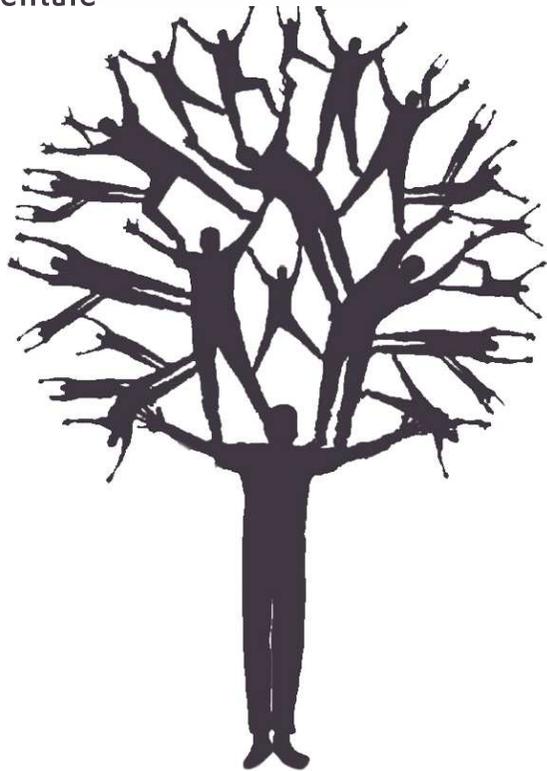


fondation fondaMental

Réseau de
coopération scientifique
en santé mentale



Projet I-GIVE

Projet retenu par l'ANR (SAMENTA)

P.I. : Marion Leboyer

Responsable scientifique : Ryad Tamouza

**I-GIVE : Immuno-Génétique, Inflammation,
Rétro-Virus, Environnement**

**Une cohorte pour mieux caractériser les patients souffrant de pathologies
psychiatriques sur le plan immunologique**

DESIGN de l'étude / Population

Etude Prospective Interventionnelle

➤ **Consentement éclairé**

Objectifs d'inclusion (**1 950** sujets)

450 patients Bipolaires en phase aiguë / 300 en phase stable

450 patients schizophrènes en phase aiguë / 150 en phase stable

100 patients TOC (à partir de 12 ans)

100 patients en EDM

400 témoins

o Période d'inclusion : **11** ans (7/11/14 ~ 6/11/**25**)

o 8 Centres investigateurs : Chenevier (Créteil) – Marion Leboyer

Fernand Widal (Paris) – Frank Bellivier

Charles Perrens (Bordeaux) – Bruno Aouizerate

TOC mineurs ←

CHIC (Créteil) – Jean-Marc Baleyte

Témoins ←

CIC Mondor (Créteil) – Philippe Le Corvoisier

Témoins ←

ICAReB, I. Pateur (Paris) – Marie-Noelle Ungeheur

EPS Barthélemy Durand (Ste GdB) – Christian TRICHARD

EPS Ville-Evrard (Neuilly sur Marne) – Dominique JANUEL

Objectifs

Immuno-Génétique, Inflammation, retro-Virus, Environnement

Objectif principal :

- Mettre en évidence l'expression d'**HERV-W dans le sérum** chez des **patients BP, SZ, TOC et EDM** en période **aigue et stabilisée**.

Objectifs secondaires :

- Corréler l'activation des HERV-W aux **marqueurs immuno-inflammatoires, biochimiques** et au **stress oxydatif**
- **Caractériser cliniquement** les patients porteurs d'HERV activé
- Explorer l'évolution du HERV-W et des corrélats immuno-inflammatoires au **décours d'un épisode aigu**
- Identifier les **variants immuno-génétiques** et facteurs de **risque environnementaux** modulant l'activation et l'impact d'HERV-W.
- Analyser les **interactions gènes-environnement** impliquées dans l'activation des HERV-W.
- Identifier et valider des tests biologiques et des algorithmes de **stratification diagnostique et pronostique** reposant sur leur **profil immuno-inflammatoire** (HLA et TCR-alpha et beta sur des populations lymphocytaires TCD4 et TCD8 et lymphocytes B) des patients
- Détection et caractérisation des **auto-anticorps périphériques et centraux**
- Analyse phénotypique des **sous-populations lymphocytaires** T régulatrices, B et NK dans les populations de patients et analyses fonctionnelles des populations anormales
- Identifier les **facteurs cliniques prédictifs de la réponse** à long terme au **traitement** et du risque de rechute chez les patients aigus

Recueil de Données - Patients

V1b : Evaluation Clinique d'Admission – au plus près du prélèvement de sang :

- MINI
- Diagnostic Clinique – DSM-5 (critère d'inclusion n° 3)
- Comorbidités :

Périnatalogie	Neurologie	Cardio-vasculaires	Endocrinologie/métabolisme
Dermatologie	Urologie	Gynécologie	Hépto-gastro-entérologie
Allergologie/inflammation		Cancérologie	Chirurgie
Génétique	Ophtalmologie		
- Traitements en Cours
- Echelles de gravité des symptômes : Beck anxieté IDS MADRS C-SSRS YMRS GAF FAST
PANSS ERD CGI

V2 : Auto-Questionnaires remplis par les patients à la fin de la phase aigüe

- Incidents de vie : Evénements de vie stressants CTQ
- Mode de vie : Fagerström CEQ/CUDIT ISI Activité physique Alimentation
- Humeur : STAI-A/B SHAPS BDI
- Socio-Démographie : Etudes/travail Origines Facteurs de risque périnataux Lieux de vie
- Antécédents Familiaux : Trb psychiatriques TS Auto-immunité (extr. FIGS)
- Evaluations cognitives : TMT Finger Tapping Test

V3/4 : Evaluation Clinique de suivi – à la sortie / à 3 mois :

- Echelles de gravité des symptômes : Idem V1b
- à V4 : Rechutes (hospitalisation, consultations...) depuis la V3

Patients "Aigus" !

Recueil de Données - Témoins

Une seule visite réalisée dans la journée ; pas de suivi

Evaluation Clinique – au plus près du prélèvement de sang :

- MINI
- Socio-Démographie : Etudes/travail Origines Facteurs de risque périnataux

Auto-Questionnaires remplis par les témoins

- Schizotypie : SPQ
- Incidents de vie : Evénements de vie stressants CTQ
- Mode de vie : Fagerström CEQ/CUDIT ISI Activité physique Alimentation
- Humeur : STAI-A/B SHAPS BDI
- Socio-Démographie : Etudes/travail Origines Facteurs de risque périnataux Lieux de vie
- Antécédents Familiaux : Trb psychiatriques TS Auto-immunité (extr. FIGS)

Evaluations cognitives : (1/2h) TMT Finger Tapping Test

Prélèvements

Tous les sujets => **À l'inclusion (V1)** : si possible avant instauration d'un traitement

Patients aigus => **À la visite de sortie (V3)** : au plus tard 3 mois après l'inclusion

À la visite de suivi V4 : > 3 mois après la sortie d'hospitalisation

Tubes de prélèvement :

Etude	Stable/ Témoin	Nb tubes		Type de tube	Volume /tube	Volume prélevé		
		V1	aigu V3			Stable/ Témoin	aigu V1	V3
Immuno	3	3	3	secs	6 ml	18 ml	18 ml	18 ml
	3	3	1	EDTA 10 ml	6 ml	18 ml	18 ml	6 ml
paroi dig	2	2	2	secs	6 ml	12 ml	12 ml	12 ml
TReg	1	1		EDTA 10 ml	6 ml	6 ml	6 ml	-
HERV	1	1	1	secs	6 ml	6 ml	6 ml	6 ml
	1	1	1	EDTA 10 ml	6 ml	6 ml	6 ml	6 ml
Viro	2	2	1	SST	5 ml	10 ml	10 ml	5 ml
héματο	1	1	1	EDTA	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Lymphocytes	3	3	3	EDTA 10 ml	6 ml	18 ml	18 ml	18 ml
TCR-HLA		3	3	EDTA 10 ml	6 ml	-	18 ml	18 ml
TOTAL 17 (97 ml)						20 (115 ml)	16 (92 ml)	
						97 ml	115 ml	92 ml

Envoi des tubes :



Immédiat à T° ambiante

Transporteur deux roues

Mentionner : "FondaMental – ét. I-Give"

Technicage / aliquotage

Congélation / Conservation

Envois aux laboratoires pour analyse après
confirmation du consentement

Centre d'Investigation Clinique / Plateforme de Ressources Biologiques

Hôpital Henri Mondor_ Entrée principale - 1er étage _ Lab. Bijan Ghaleh

51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny – 94010 Créteil

Contact : 01 49 81 37 86

Objectif initial

- Mettre en évidence l'expression d'**HERV-W dans le sérum** chez des **patients BP, SZ, TOC et EDM** en période **aigüe et stabilisée**.



Pourquoi? Comprendre le comportement du rétrovirus endogène humain de la famille W (HERV-W) et confirmer l'implication du rétrovirus endogène humain de la famille W (HERV-W).

Il s'agit d'un **élément génétique mobile présent de manière naturelle dans le génome humain** (8%) qui peut devenir actif dans des circonstances particulières de stress et à des périodes importantes du développement neurologique.

Une fois activé, HERV-W va produire dans la circulation sanguine des protéines virales douées de capacités inflammatoires et toxiques pour les tissus cérébraux.

Il est estimé que **cette activation est retrouvée dans 40 à 50 % des patients atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires**

Objectif secondaire

- **Caractériser cliniquement** les patients porteurs d'HERV activé

Translational
Psychiatry

[Explore content](#) ▾ [About the journal](#) ▾ [Publish with us](#) ▾

[nature](#) > [translational psychiatry](#) > [articles](#) > article

Article | [Open access](#) | Published: 06 July 2021

Identification of inflammatory subgroups of schizophrenia and bipolar disorder patients with HERV-W ENV antigenemia by unsupervised cluster analysis

[Ryad Tamouza](#) , [Urs Meyer](#), [Marianne Foiselle](#), [Jean-Romain Richard](#), [Ching-Lien Wu](#), [Wahid Boukouaci](#), [Philippe Le Corvoisier](#), [Caroline Barrau](#), [Alexandre Lucas](#), [Hervé Perron](#) & [Marion Leboyer](#) 

Cette étude a rendu possible **l'identification de sous-groupes de personnes porteuses ou non d'inflammation (les patients scz positive pour le HERV-W ont plus de symptômes de manie...)**

Cela nous permet, à terme, de **pouvoir offrir des traitements plus efficaces ciblant spécifiquement l'inflammation**, que nous pouvons neutraliser indirectement par des composés visant sa réduction par le biais d'anti-inflammatoire, ou de manière plus directe, par la neutralisation du HERV lui-même.

Objectifs secondaires

- Identifier les **variants immuno-génétiques** et facteurs de **risque environnementaux**
- Analyser les **interactions gènes-environnement**

➤ [Brain Behav Immun. 2023 Aug;112:42-50. doi: 10.1016/j.bbi.2023.05.015. Epub 2023 May 30.](#)

Immune cell subsets in patients with bipolar disorder or schizophrenia with history of childhood maltreatment

Marianne Foiselle ¹, Mohamed Lajnef ¹, Nora Hamdani ¹, Wahid Boukouaci ¹, Ching-Lien Wu ¹, Soumia Naamoune ¹, Leïla Chami ¹, Esmâ Mezoued ¹, Jean-Romain Richard ¹, Jihène Bouassida ¹, Sobika Sugunasabesan ¹, Philippe Le Corvoisier ², Caroline Barrau ³, Robert Yolken ⁴, Marion Leboyer ¹, Ryad Tamouza ¹

Affiliations + expand

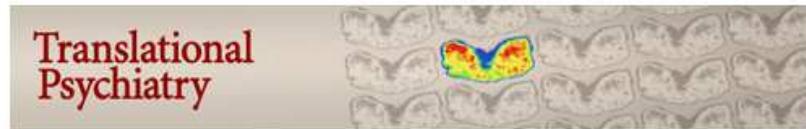
PMID: 37263365 DOI: [10.1016/j.bbi.2023.05.015](#)

Le trouble bipolaire et la schizophrénie sont associés à la **maltraitance infantile**.

Les patients atteints de troubles bipolaires et maltraités pendant l'enfance présentent des taux élevés de lymphocytes T CD3 + CD8 + cytotoxiques

Objectif secondaire

- Détection et caractérisation des **auto-anticorps périphériques et centraux**



[Transl Psychiatry](#). 2024; 14: 146.

PMCID: PMC10940727

Published online 2024 Mar 14. doi: [10.1038/s41398-024-02853-8](https://doi.org/10.1038/s41398-024-02853-8)

PMID: [38485715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38485715/)

Serum autoantibodies against $\alpha 7$ -nicotinic receptors in subgroups of patients with bipolar disorder or schizophrenia: clinical features and link with peripheral inflammation

[Estelle Darrau](#),^{1,2} [Elise Jacquemet](#),³ [Stéphanie Pons](#),² [Laurène Schlick](#),² [Marios Zouridakis](#),⁴ [Ching-Lien Wu](#),^{1,5,6}

[Jean-Romain Richard](#),^{1,5,6} [Caroline Barau](#),^{7,8} [Philippe Le Corvoisier](#),⁸ [Robert Yolken](#),⁹ [Ryad Tamouza](#),^{1,5,6,8}

[Marion Leboyer](#),^{✉1,5,6,8} and [Uwe Maskos](#)^{✉2}

Les autoanticorps contre les protéines exprimées dans le cerveau jouent un rôle important dans les troubles neurologiques et psychiatriques.

Ces résultats fournissent une base pour une **étude du profil inflammatoire** observé chez les patients souffrant de troubles majeurs de l'humeur et psychotiques.

Objectif secondaire

- Détection et caractérisation des **auto-anticorps périphériques et centraux**

[nature](#) > [nature communications](#) > [articles](#) > article

Article | [Open access](#) | Published: 27 November 2017

Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients

[Julie Jézéquel](#), [Emily M. Johansson](#), [Julien P. Dupuis](#), [Véronique Rogemond](#), [Hélène Gréa](#), [Blanka Kellermayer](#), [Nora Hamdani](#), [Emmanuel Le Guen](#), [Corentin Rabu](#), [Marilyn Lepleux](#), [Marianna Spatola](#), [Elodie Mathias](#), [Delphine Bouchet](#), [Amy J. Ramsey](#), [Robert H. Yolken](#), [Ryad Tamouza](#), [Josep Dalmau](#), [Jérôme Honnorat](#), [Marion Leboyer](#) & [Laurent Groc](#) 

[Nature Communications](#) **8**, Article number: 1791 (2017) | [Cite this article](#)

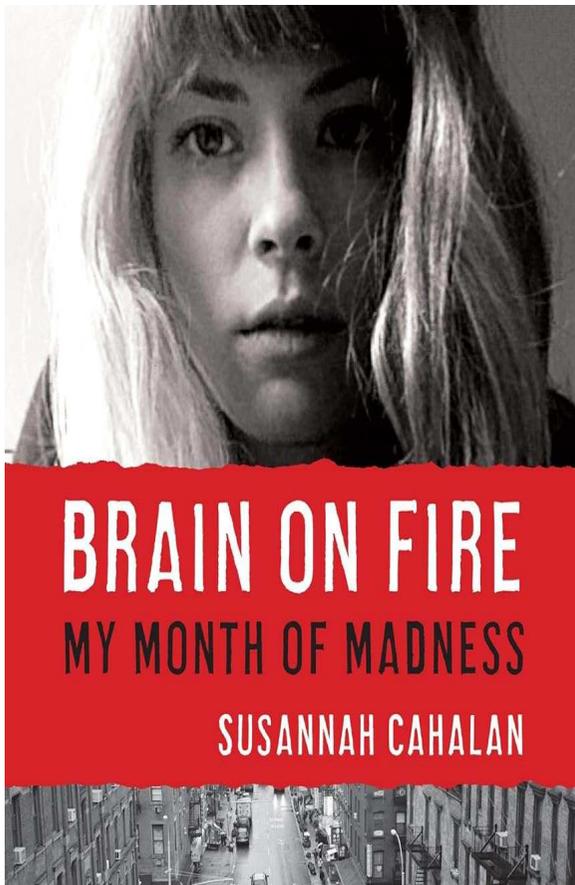
6557 Accesses | **103** Citations | **35** Altmetric | [Metrics](#)

L'identification d'autoanticorps circulants contre les récepteurs neuronaux dans les troubles neuropsychiatriques a favorisé de **nouveaux cadres conceptuels et cliniques**.

Nous constatons la présence d'auto-anticorps circulants contre le récepteur du glutamate NMDA (NMDAR-Ab) chez **environ 20 % des patients psychotiques diagnostiqués avec la schizophrénie** et très peu de sujets sains.

Objectif secondaire

- Détection et caractérisation des **auto-anticorps périphériques et centraux**



Nous recherchons la présence des autoanticorps ($\alpha 7$ -nAChR, R-NMDA) responsable des symptômes qui imitent les maladies psychiatriques (**psychose auto-immune**) mais qui demande une prise en charge spéciale en immunologie.



Critères de sélection des sujets

- **Critères d'inclusion** : (tous ces critères doivent être vérifiés)

PATIENTS

1. Age ≥ 16 ans (ou ≥ 12 ans pour TOC)
2. Affilié à un régime de la sécurité sociale ou ayant droit
3. Souffrant de troubles Bipolaires OU dépression unipolaire, Schizophrénie, TOC (critères DSM-5)

PATIENTS "AIGU" (HOSPITALISÉS)

MADRS ≥ 17 (ép. dépressif) / ou YMRS ≥ 8 (ép. maniaque) / ou PANSS ≥ 60 (schizophrénie)

TÉMOINS

1. Sujets majeurs
2. Affilié à un régime de la sécurité sociale ou ayant droit
3. Absence de troubles de l'humeur ou de schizophrénie
4. Absence de pathologie inflammatoire chronique connue (lupus, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde,...)

Critères de sélection des sujets

■ Critères de Non Inclusion : (Aucun de ces critères ne doit être vrai)

- Femmes enceintes ou allaitantes
- Vaccination (notamment anti-grippe ou CoViD) dans les 4 semaines précédentes
- Pathologie neurologique sévère connue (sclérose en plaques, encéphalite, ...)
- Traitement immunosuppresseur ou immuno-modulateur en cours
- Pathologie infectieuse aiguë dans les 4 semaines précédentes (sérologie positive connue pour HIV 1 ou 2, Hépatite B ou C)
- Refus du test sérologique HIV, hépatite B et C ou refus d'avoir connaissance du résultat

PATIENTS

- Mesure de sauvegarde de justice

PATIENTS TOC

- TSA, trouble de l'humeur, trouble schizophrénique
- Pathologie comorbide avec Trouble neurologique ou immunologique (ex. chorée de Sydenham)
- Protection juridique (tutelle / curatelle)

TÉMOINS

- Pathologie sur l'axe 1 du DSM IV (hormis abus/dépendance au tabac ou cannabis) : antécédent de trouble de l'humeur, tentative de suicide, ou schizophrénie.
- Dépendance aux toxiques hormis le tabac ou le cannabis
- Sujet apparenté à un patient inclus dans l'étude

Point Recherche



“
Des altérations des cellules NK (natural killer) de l'immunité innée pourraient démontrer une origine infectieuse des troubles bipolaires.
”

Dr Ryad Tamouza, chercheur et immunologiste (UPEC, H.U. Henri Mondor, Fondation FondaMental)

Le FondaMental Talk



L'immunopsychiatrie, un nouvel éclairage sur les maladies mentales

Marion Leboyer, Professeur en psychiatrie (UPEC/AP-HP) et directrice générale de la Fondation FondaMental

#24



0.00

12.25

CONTACTS



Jean-Romain Richard : 18 467

Jean-Romain.Richard@inserm.fr



Lauren Hasty :

equipe.recherche.ach@gmail.com



Ryad Tamouza : 18 269

tamouza.ryad@gmail.com