



HAL
open science

Psychoses auto-immunes : étude clinique et préclinique des auto-anticorps anti-récepteurs nicotiniques dans les troubles psychotiques

Estelle Darrau

► **To cite this version:**

Estelle Darrau. Psychoses auto-immunes : étude clinique et préclinique des auto-anticorps anti-récepteurs nicotiniques dans les troubles psychotiques. Sciences agricoles. Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne - Paris 12, 2023. Français. NNT : 2023PA120025 . tel-04686636

HAL Id: tel-04686636

<https://theses.hal.science/tel-04686636v1>

Submitted on 4 Sep 2024

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.



UNIVERSITÉ
PARIS-EST CRÉTEIL
VAL DE MARNE



UNIVERSITÉ PARIS-EST-CRETEIL

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

Thèse de Neurosciences

Présentée par **Estelle DARRAU**

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Paris-Est

Soutenue le 11 Janvier 2023

**« Psychoses auto-immunes : étude clinique et préclinique
des auto-anticorps anti-récepteurs nicotiques dans les
troubles psychotiques »**

Sous la direction de Madame le **Professeur Marion LEBOYER** et de
Monsieur le **Docteur Uwe MASKOS**

Membres du jury :

Rapporteur : Pr. Jérôme Honorat (PU-PH)

Rapporteur : Dr. Friederike Jönsson (DR)

Directeur de thèse : Pr. Marion Leboyer (PU-PH)

Directeur de thèse : Dr. Uwe Maskos (DR)

Examineur : Boris Lamotte d'Incamps (DR)

A ma fille Lilou,

Le 5^e élément,

Citations

"Comblé nos vies avant de tomber, s'relever tomber, encore se relever"

~PNL - Ademo

"Fais-le ou ne le fais pas. Il n'y a pas d'essai »

~Maître Yoda

"Again, I see no reason why the belief that we are insignificant or fortuitous should lessen our faith."

~Rosalind Franklin.

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier très chaleureusement l'ensemble des membres de mon jury : Monsieur le **Professeur Jérôme Honorat**, Madame la **Docteure Friederike Jönsson** et Monsieur le **Docteur Boris Lamotte d'Incamps** pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. C'est un honneur pour moi de pouvoir présenter ce travail auprès de scientifiques aux expertises si variées et complémentaires.

Je tiens également à remercier Madame le **Professeur Marion Leboyer**, en sa qualité de directrice de thèse, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire prestigieux et permis de travailler sur ce sujet délicat et complexe qu'est la psychose auto-immune.

Ein riesiges Dankeschön für (*ici s'arrêtent mes compétences en Allemand*) mon co-directeur de thèse le Docteur **Uwe Maskos** pour m'avoir accueillie à l'Institut Pasteur en pleine pandémie de COVID. Un immense merci pour tout ce que vous m'avez appris sur le récepteur nicotinique, vous avez réussi à faire arrêter de fumer un étudiant en pleine thèse. Un grand merci également pour votre bienveillance et votre confiance (et pour avoir toujours fait attention à ce que les étudiants ne manquent pas de dosette pour le café !)

Je tiens également à remercier très chaleureusement l'ensemble des **cliniciens et des équipes soignantes** des Hôpitaux Henri Mondor-Albert Chenevier et de la Fondation Fondamental ainsi que **les patients et leurs familles** pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

Un grand merci également à toute ma team NISC sans qui l'ensemble de ce travail n'aurait pas vu le jour. Je tiens à remercier sincèrement **Isabelle et Romain** pour vos feedbacks durant les labmeeting (ou pendant une pause chouquettes) qui m'ont permis d'avancer et de me poser les bonnes questions. Un immense merci à mes compères NISCOIS de tous les jours ! C'est vrai que sur ces dernières années j'ai eu la chance de rencontrer des gens incroyables tant sur l'aspect scientifique que personnel... C'est ultra dur de vous remercier tous en si peu de pages, je pourrais écrire 200 pages juste pour vous remercier 😊. Aller on commence par Morgane enfin ... pardon ... Madame la **Docteure Morgane Besson**, pour ta folie, tes connaissances ta gentillesse, ainsi que pour m'avoir accompagnée dans mon addiction aux petits crocodiles en gélatine (surement un SNP alpha5 qui traîne...). Un grand merci aussi à mes deux babysitters enfin PhDsitters **Madame la Docteure Chloé Bouarab** et Madame la **Docteure Gabriela Ferreira de Medeiros** Chlochlo et Gabi quoi ... Pour avoir pris soin de ma santé mentale (mais pas de ma ligne). Ils sont fous d'avoir mis dans le même bureau autant d'anciennes du neurocampus :P A deux doigts de refonder la NBA ! BORDEAUX RPZ

Un immense merci à mes Pasteurian PhD buddies <3, guys... we passed through PhD contests, global pandemics, general strike and so on... and we are still alive! Thank you so much **future Docteure Camille, Docteure Maria and Docteure Daniela** for all the little stuffs that make my daily life better <3 Thanks also to the (more or less) young padawans **Iago and Michiel**, I wish you all the best for this hard quest (I mean the PhD :-P). Un grand merci à toi Laurène pour tout ce que tu m'as appris et pour avoir égayé mes pauses goûter <3. Forcément un grand mercé à mon ancien collègue devenu ami **Jérémy** et sa tortue #TAVUMATHESEELLELEADESJANTESCHROMEES.

Et enfin the last but not least Gribouill..... Mais non voyons **Stéphanie** !!! Un immense merci à toi pour tout ce que tu m'as appris scientifiquement, techniquement, humainement tout ! Pour avoir toujours été là quand j'avais besoin d'anticorps, de gâteaux et pour remonter le moral des troupes 😊

Que serait ma thèse sans mes copains de Créteil... On est des galériens mais on s'amuse bien ! Un grand merci à **Stéphane et Ching-Lien** pour m'avoir aidée à murir ce projet, un grand merci à mes potes de galère **Lolo, Doudou, Mehdi, Marianne, Jacques, Rudy** et forcément mon ex voisine **Mme Brouillet (t'inquiète je continuerais à t'amener du Bourgui)**. Et enfin un grand merci à ma coupine **Céline** alias Madame Hébbache alias ma cellule d'écoute psychologique alias mon numéro vert xD.

Et forcément un merci à mes collègues devenus amis **Docteure Coyac** et **Docteur Coyac** ... D'ailleurs quand-est ce qu'on va au bombardier ?

Enfin je voudrais remercier l'ensemble de mes proches pour m'avoir toujours soutenue et supportée dans mes idées chelou, je voudrais remercier les potes de longue date, Ma clique des bordelais **Madame la Docteure Lara Karam, Tchoupinette, Madame Leroux et of course ma derboule** ! Un immense merci à ceux qui m'ont accompagnée dans toutes mes galères avec une pensée particulière pour **#Gros, Ma fiona et Mathou**, le 100, QLF vous êtes incroyables.

Enfin je voudrais remercier mes proches, de m'avoir toujours soutenue malgré le fait que ce que je racontais à longueur de journée était tout à fait incompréhensible ! Une pensée particulière à ma deuxième famille, la smala **Elandaloussi** et l'ensemble des collaborateurs qui la compose :P Merci à l'extension de moi-même alias **Lars Bellingam** de m'avoir accompagnée dans toutes mes décompensations, de notre Start up collagen multiflex, en passant par notre garage automoto/manucure, notre carrière avortée de détective ainsi que notre futur groupe de rockabilly (oui j'y tiens.) Un grand merci aussi à mon deuxième frangin, Monsieur le **Docteur Laurent Ladépêche** :-P de m'avoir soutenue dans cette mission, ...quête... chose ?

Et enfin un immense merci à la **Darrau family**, les vieux et le frangin :P, merci de m'avoir soutenue dans mon parcours tout à fait chaotique (mais bon on a quand même bien rigolé), merci Maman de m'avoir forcée à aller écrire une partie de ce manuscrit à Disneyland :P pour je cite « m'aérer l'esprit » alors qu'en fait tu n'assumais pas d'aller faire des tours de Dumbo toute seule. On t'a vue, on te connaît.

Enfin, un remerciement tout particulier pour ma fille **Lilou**. Si tu n'étais pas arrivée dans ma vie il y a 8 ans je n'aurais jamais repris mes études :-0.

Enfin je souhaiterais clore cette partie en remerciant très chaleureusement le technicien de l'IMRB, **#AgentElandaloussi, #mimi, #LaGrosseLoutre, Yannis** (ni ...). Collaborer avec vous sur ces dernières années a été un succès pour notre entreprise, en particulier pour ma santé mentale (peut-être moins pour la tienne). Merci d'être mon Xanax en circuit-court et ma batterie portable au quotidien... je sais que je suis le pire de tous tes patients. Avec toi ma vie elle est sucrée mais sans sucrosité quoi, je vais m'arrêter là sinon je vais remercier FRG et phiphi. Bien à vous, Agent Darrau.

Table des matières

CHAPITRE I : INTRODUCTION	18
LES TROUBLES PSYCHOTIQUES CHRONIQUES : LA SCHIZOPHRENIE, LE TROUBLE BIPOLAIRE ET LE	
TROUBLE SCHIZO-AFFECTIF.....	18
1. <i>De l'approche catégorielle vers l'approche dimensionnelle des troubles psychotiques.....</i>	<i>18</i>
a. La naissance des classifications catégorielles en psychiatrie : le cas des psychoses.....	18
b. Etablir un diagnostic selon les classifications	21
2. <i>Vers une approche dimensionnelle de ces troubles : le continuum psychotique</i>	<i>24</i>
a. Chevauchement trans-diagnostic des symptômes psychotiques : Similarités cliniques et biologiques	24
b. Apport de la pharmacologie dans la neurobiologie des symptômes psychotiques.....	26
c. Une étiologie génétique partagée et modulée par l'environnement	28
INFLAMMATION, AUTO-IMMUNITE ET TROUBLE PSYCHOTIQUE.....	30
1. <i>Généralités sur le système immunitaire</i>	<i>30</i>
2. <i>L'implication de la voie immuno-inflammatoire dans les troubles psychotiques</i>	<i>35</i>
a. Implication des infections.....	35
b. L'inflammation	36
3. <i>Les autoanticorps (AAs) dans les troubles psychotiques : Les psychoses auto-immunes.....</i>	<i>38</i>
LE SYSTEME CHOLINERGIQUE : IMPLICATIONS NEUROBIOLOGIQUES, IMMUNOLOGIQUES ET	
PATHOLOGIQUES.....	47
1. <i>Généralités : la découverte de l'acétylcholine et ses récepteurs.....</i>	<i>47</i>
2. <i>Les récepteurs muscariniques.....</i>	<i>49</i>
3. <i>Les récepteurs nicotiques</i>	<i>50</i>
4. <i>Structure et fonctionnement des nAChR : Focus sur le cerveau</i>	<i>54</i>
5. <i>Récepteur nicotinique et pathologies neuropsychiatriques : le rôle du $\alpha 7$-nAChR</i>	<i>62</i>

6. Rôle du $\alpha 7$ -nAChR dans la modulation de l'inflammation et implication de la voie cholinergique anti-inflammatoire.....	65
REFERENCES DE L'INTRODUCTION.....	73
OBJECTIFS ET QUESTIONS DE RECHERCHE.....	111
OBJECTIFS DE LA THESE.....	112
II. CHAPITRE 2 :	114
RÉSULTATS.....	114
A. ARTICLE I : SOUMIS DANS «TRANSLATIONAL PSYCHIATRY ».....	115
B. ARTICLE II : EN PREPARATION	160
C. CASE REPORT : EN PREPARATION POUR SOUMISSION (THE AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY)	230
III. CHAPITRE 3 :	295
DISCUSSION & PERSPECTIVES.....	295
<i>Références de la discussion.....</i>	308
IV. ANNEXES	313
FIGURES ET TABLES	313
A. FIGURES SUPPLEMENTAIRES.....	314
TABLES SUPPLEMENTAIRES.....	317

Résumé de la thèse en français

Des « psychoses auto-immunes » ont été mises en évidence chez des patients présentant des autoanticorps (AAs) dirigés contre leur propre cerveau. Dans ce contexte, une large littérature a mis en évidence la présence d'AAs ciblant un grand nombre de protéines et récepteurs neuronaux aux mécanismes physiopathologiques multiples chez des patients psychotiques. Au vu de la littérature, le sous-type $\alpha 7$ du récepteur nicotinique ($\alpha 7$ -nAChR), exerçant un double rôle de modulateur de la neurotransmission et d'inflammation serait impliqué dans des troubles psychotiques. Dans ce travail de thèse, j'ai caractérisé l'implication d'AAs dirigés contre la sous-unité $\alpha 7$ du récepteur nicotinique dans les troubles psychotiques de type schizophrénie et trouble bipolaire. Dans un premier temps, nous avons montré que ces AAs étaient présents naturellement dans le sérum humain mais que ces taux sont plus élevés chez les patients psychotiques. Nous avons pu montrer que ces AAs peuvent être mesurés dans le liquide céphalo rachidien d'un patient psychotique. Nous avons également montré grâce à l'utilisation d'algorithme de partitionnement non supervisé que ces AAs sont augmentés dans deux sous-groupes de d'individus présentant des profils inflammatoires associés à une activation des voies de l'immunité innée. Un des sous-groupes est composé uniquement de patients psychotiques. Ces AAs purifiés du sérum modulent différemment la libération de TNF- α dans un modèle de macrophage humain ainsi que l'effet d'agents pharmacologiques spécifiques du $\alpha 7$ -nAChR. Dans un second temps, nous avons pu mettre en évidence que des cellules (cellules mononucléaires périphériques) provenant de volontaires présentant des taux sériques d'AAs élevés ou bas modulaient de la même façon l'inflammation induite par des lipopolysaccharides et ce même après d'agents pharmacologiques spécifiques du $\alpha 7$ -nAChR. Ainsi, l'ensemble de ces résultats indique l'existence d'un lien complexe entre inflammation, AAs- $\alpha 7$ -nAChR et troubles psychotiques.

Résumé de la thèse en anglais

« Autoimmune psychoses » have been described in patients with autoantibodies (AAs) targeting their own brain. In this context, an extensive literature highlighted that AAs targeting a wide range of proteins and neuronal receptors with different physiological mechanisms are present in patients with psychosis. In regard, the $\alpha 7$ - subtype of nicotinic receptors ($\alpha 7$ -nAChR), that plays a key role both in the regulation of inflammation and neurotransmission, seem to be involved in psychotic disorders. In this PhD thesis, I have characterized the involvement of AAs targeting $\alpha 7$ -nAChR in patients with psychotic disorders encompassing schizophrenia and bipolar disorders. Firstly, we showed that such AAs are naturally present in human serum, but their levels are more elevated in psychotic patients. We also showed that anti- $\alpha 7$ -nAChR AAs can be found in the cerebrospinal fluid of a psychotic patient. Furthermore, by using a two-step non-supervised cluster analysis, we showed that such AAs are increased in two subgroups of subjects presenting inflammatory profiles associated to innate immunity. One of the two subgroups was only composed of psychotic patients. These AAs purified from the serum of the psychotic patients differentially modulate the release of TNF- α in a model of human macrophages as well as the effect of specific drugs targeting the $\alpha 7$ -nAChR. Secondly, we showed that peripheral blood mononuclear cells isolated from the blood of volunteers with high or low levels of serum AAs modulated similarly the inflammation triggered by incubation with lipopolysaccharides and under the application of $\alpha 7$ -nAChR targeting drugs. Overall, these results indicate the existence of a possible link between inflammation, AAs targeting $\alpha 7$ -nAChR and psychosis

Liste des figures

- Figure 1 : Altérations des voies méso- limbique et méso-corticale chez les sujets SZ
- Figure 2 : Sous-types cellulaires impliqués dans les réponses immunitaires innées et adaptatives
- Figure 3 : Diversité des IgG circulants
- Figure 4 : Mécanismes possiblement responsable de la rupture de tolérance à l'égard des NMDAR
- Figure 5 : Exemple de mécanismes physiopathogéniques des AAs-anti NMDAR
- Figure 6: Structures des récepteurs ionotropiques transmembranaires ligands-dépendants publiés entre 2005 et 2014 (microscopie électronique)
- Figure 7: mécanisme physiopathologique des AAs anti-nAChR dans la myasthénie
- Figure 8 : Organisation pentamérique des nAChRs
- Figure 9 : Description électrophysiologique de la désensibilisation du nAChR
- Figure 10 : Régulation positive des nAChRs chez les fumeurs
- Figure 11 : Les sites allostériques des récepteurs nicotiques
- Figure 12 : Le CHR FAM7A
- Figure 13 : Le système cholinergique module l'inflammation périphérique
- Figure 14 : Voies de signalisation induite par l'activation métabotropique du $\alpha 7$ -nAChR

- Figure 15 : Exemple de mécanismes impliqués dans la rupture de la tolérance envers les antigènes du soi

Liste des tables

- Table 1 : Classifications internationales de la schizophrénie et du trouble bipolaire
- Table 2: Exemple de maladies auto-immunes associées aux troubles psychotiques
- Table 3 : Résumé des gènes codant pour les sous-unités des nAChR, emplacement, expression et maladies associées
- Table 4 : Exemple de PAM et d'agonistes ciblant le $\alpha 7$

Abréviations

5-HT2A	5-hydroxy-tryptamine 2A
AAs	autoanticorps
α -bgtx	alpha-bungarotoxine
ACh	Acétylcholine
AchE	Acétylcholinesterase
ADAM	A disintegrin and metalloproteinase
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
ANCA	Anti-cytoplasme des polynucléaires
APA	association de psychiatrie américaine
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ASCA	anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies
AVC	Accident vasculaire cérébral
BAFF	B-cell activating factor
BCR	B-cell receptor
BDNF	Brain-derived Neurotrophic factor
CASPR2	contactin associated protein 2
CCP	Cyclic citrullinated peptide
CHRNA7	cholinergic receptor nicotinic alpha 7
CIM	classification internationale des maladies
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV	Cytomégalovirus
COMT	Catéchol-O-Méthyl-Transférase
CPA	cellules présentatrices d'antigènes
CRP	C-reactive protein
D2	Récepteur dopaminergique D2
DISC1	Disrupted in schizophrenia 1
DRD2	Dopamine Recepteur de type D2
dsDNA	Double-stranded deoxyribonucleic acid
DSM	Manuel DIAGNOSTIQUE ET STATISTIQUE DES TROUBLES MENTAUX

ECD	extracellular domain
ephB2R	Ephrin-B2 receptor
Fab	fragment de liaison antigène
FcR	Fragment cristallisable récepteur
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
GM-CSF	Granulocyte-monocyte colony stimulating factor
GRIN	Glutamat Receptor Ionotropic N-Methyl D-Aspartate de type 1
GWAS	Genome-wide association studie
HLA	Human leucocyte antigen
HPC	Hippocampe
HSV	Herpes-Simplex Virus
ICD	intracellular domain
IFN	Interféron
IgG	Immunoglobuline G
IL	Interleukin
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IRM	imagerie résonance magnetique
JAK	Janus-kinase
JNM	Jonction Neuro-Musculaire
KO	knock out
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LGI1c	leucine-rich glioma-inactivated
LPS	lipopolysaccharide
TNF- α	Lymphotoxin-alpha
mAChR	muscarinic acetylcholine receptor
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAPK	Mitogen-Activated protein kinases
MIA	Maternal Immune Activation
MIR	main immunogenic region
MLA	methyllycaconitine

nAChR	récepteur nicotinique à l'acétylcholine
NF-κB	nuclear factor-kappa B
NMDAR	N-methyl-D-Aspartate Récepteur
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAM	positive allosteric modulator
PAMP	Pathogen Associated Molecular Patterns
PANSS	Positive and Negative syndrome scale
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells
PEP	premier épisode psychotique
PI3k	Phosphoinositide 3-kinase
PMD	Psychose maniaco-dépressive
PSN	Protéine de Surface des Neurones
SNC	Système nerveux central
SO	Stress oxydatif
STAT	Signal Transducer and activator of transcription 3
SZ	Schizophrénie
TB	Trouble bipolaire
TCR	T cell receptor
Th	T helper
TLR	Toll-like Receptors
TNF	Tumon-necrosis-factor
TPO	Thyropéroxydase
TSAF	Trouble schizo-affectif
VGKC	Voltage-Gated potassum chanel
YMRS	Young mania rating scale

Chapitre I : Introduction

Les troubles psychotiques chroniques : la schizophrénie, le trouble bipolaire et le trouble schizo-affectif

1. De l'approche catégorielle vers l'approche dimensionnelle des troubles psychotiques

a. La naissance des classifications catégorielles en psychiatrie : le cas des psychoses

Historiquement, les maladies psychiatriques telles que la schizophrénie (SZ), le trouble schizo-affectif (TSAF) et le trouble bipolaire (TB) appartenaient à la catégorie « psychose » et

« psychose maniaco-dépressive ». Cette dernière, décrite depuis l'antiquité, intègre aux symptômes psychotiques les concepts de mélancholie et manie qui constituent la dimension affective spécifique à cette forme de psychose (Mason et al., 2016). L'étymologie du terme « psychose » provient du grec « ψυχή » signifiant psyché/esprit et du suffixe -ose signifiant un état chronique. C'est Ernst von Feuchtersleben qui l'a utilisé pour la première fois à la fin du XIXe siècle afin de nommer les « *maladies de l'esprit* » (*The Origin of the Concept of Psychosis*, s. d.) et de marquer une scission avec les « névroses » définies par William Cullen en 1776 comme « *toutes ces affections étranges du sentiment ou du mouvement qui sont sans fièvre* » (Beer, 1996; *Le concept de psychose - Encyclopædia Universalis*, s. d.).

Les psychoses regroupent donc un éventail de symptômes témoignant d'une rupture avec la réalité. On retrouve par exemple les symptômes dits « positifs » tels que la survenue d'idées délirantes, confuses ou incohérentes, une difficulté à organiser ses pensées, des comportements anormaux et/ou des hallucinations (visuelles, auditives ou cénesthésiques). Certains patients peuvent également présenter des symptômes dits « négatifs » caractérisés par une diminution de l'expression émotionnelle, un repli social, des difficultés à initier des activités voire une catatonie caractérisée par une perte de l'activité motrice voire une raideur généralisée (Calabrese & Khalili, 2022). Chez certains patients, ces symptômes peuvent apparaître après un accident vasculaire cérébral (AVC) et peuvent également être les conséquences de cancer ou de maladies neurodégénératives (Ismail et al., 2022; Stangeland et al., 2018; Zhu et al., 2017)

Dans ce contexte et à des fins épidémiologiques, le médecin et statisticien français Jacques Bertillon (1851-1922) fut à l'initiative de la création de la première classification des maladies psychiatriques à la fin du XIXe siècle. Cette proposition fut validée par le congrès de l'Institut

international de statistiques à la condition de mettre à jour cette classification tous les 10 ans. La Classification Internationale des Maladies (CIM, ou ICD en anglais) fut créée et 9 de ses 14 sections furent consacrées aux maladies psychiatriques (Garrabé, 2013). Par la suite, plusieurs versions révisées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) furent publiées et adaptées selon les consensus jusqu'à la CIM-11 actuelle. Conjointement, à cette classification, le milieu du XIXe siècle verra naître la classification mise au point par l'Association de psychiatrie Américaine (APA) appelée « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* » (DSM, première publication en 1952) qui abandonnera les termes de psychoses et névroses. Ces deux classifications sont encore celles utilisées de nos jours (DSM-V et CIM-11) et bien qu'elles soient cohérentes dans leur conception des troubles mentaux et les tableaux cliniques, elles divergent sur un certain nombre de points tels que la terminologie de certains symptômes, ainsi que sur la division de certaines catégories et sous-catégories (Pull, 2014). Le DSM et plus récemment la CIM ont permis d'introduire le concept de « critère diagnostique » dans le but de mieux classer les patients et d'homogénéiser les pratiques cliniques entre les différents cliniciens mais surtout à l'échelle des différents pays. Depuis leur création, ces deux types de classification séparent la schizophrénie, le trouble schizo-affectif du trouble bipolaire (Table 1).

Table 1 : Classifications internationales de la schizophrénie et du trouble bipolaire

DSM-V, Section II Critères Diagnostiques et codes	CIM-11, pour les statistiques de mortalité et de morbidité
<p>Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trouble délirant ▪ Trouble psychotique bref ▪ Trouble schizophréniforme ▪ Schizophrénie ▪ Trouble schizo-affectif ▪ Trouble dû à l'usage de substance ▪ Trouble dû à une affection médicale 	<p>Schizophrénie ou autres troubles psychotiques primaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6A20 Schizophrénie ▪ 6A21 Trouble schizo-affectif ▪ 6A22 Trouble schizotypique ▪ 6A23 Trouble psychotique aigu et transitoire ▪ 6A24 Trouble délirant

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Catatonie <p>Troubles bipolaires et apparentés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trouble bipolaire de type I ▪ Trouble bipolaire de type II ▪ Trouble bipolaire ou apparenté induit par une substance ▪ Trouble bipolaire ou apparenté dû à une autre affection médicale ▪ Autre trouble bipolaire ou apparenté spécifié ▪ Trouble bipolaire ou apparenté non spécifié 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6A25 Manifestations symptomatiques des troubles psychotiques primaires ▪ Troubles psychotiques provoqués par une substance ▪ 6E61 Syndrome psychotique secondaire ▪ 6A2Y Autres troubles psychotiques primaires précisés ▪ 6A2Z Schizophrénie ou autres troubles psychotiques primaires, sans précision ▪ Catatonie ▪ Troubles de l'humeur
--	--

b. Etablir un diagnostic selon les classifications

De nos jours, la schizophrénie (SZ), le trouble schizo-affectif (TSAF) et le trouble bipolaire (TB) touchent entre $\pm 1\%$ à $\pm 3\%$ de la population mondiale (Perälä et al., 2007). A l'échelle de la France, ces maladies représentent le premier poste de dépense de l'assurance maladie d'après un rapport de l'INSEE de 2017. Leur diagnostic est souvent posé tardivement avec environ 2 ans de latence pour la schizophrénie et entre 10 à 15 ans pour le trouble bipolaire (Drake et al., 2000; Drancourt et al., 2013; Hany et al., 2022; Maximo et al., 2020). Ce délai, impacte sévèrement le pronostic de la maladie et peut s'expliquer par la dimension purement clinique du diagnostic qui est à ce jour encore basé sur les classifications décrites précédemment. Les cliniciens vont au cours d'un premier entretien avec le patient, et sa famille quand cela est possible, relever les symptômes présentés et/ ou rapportés par le patient, afin de retracer la chronologie des symptômes à partir de l'apparition de prodromes. Il va recueillir des informations sur le développement durant l'enfance, les antécédents familiaux ainsi que la durée des symptômes rapportés le patient et/ou son entourage afin de dresser le tableau clinique le plus exhaustif possible. L'âge de survenue ainsi que la durée des symptômes seront

des éléments majeurs pour déterminer à quelle catégorie diagnostic le patient appartient et proposer un traitement ou une combinaison de traitement antipsychotiques ou régulateur de l'humeur qui sont les mêmes depuis les années 90 (Ramachandraiah et al., 2009; Shen, 1999).

La schizophrénie

Le terme de SZ est né de la contraction des termes grecs « *schizo* » et « *phrein* » signifiant respectivement « fendre » et « esprit ». Ce terme a été utilisé pour la première fois au début du XXe siècle par le psychiatre aliéniste suisse E. Bleuler afin de remplacer le terme de « démence précoce » défini précédemment par Kraepelin et de sortir cette pathologie du registre des maladies dégénératives et incurables (Ashok et al., 2012). Dans ses descriptions cliniques, Bleuler introduit la notion de symptômes fondamentaux et accessoires qui deviendront par la suite les « symptômes négatifs » et « symptômes positifs » et permettra par la suite d'affiner ce diagnostic en 4 sous-diagnostic (Catatonique, paranoïde, hétéroaffectif et indifférenciée) qui seront peu à peu abandonnés par la suite (Hany et al., 2022; Sisco & Peretti, 2000) A ce jour, la schizophrénie touche 0.4% de la population mondiale adulte et est diagnostiquée sur la base des critères de la table 1 (cf. annexes) (Llorca, 2007). La schizophrénie est diagnostiquée si les symptômes sont présents au moins 6 mois, dont au moins un mois où sont présents les symptômes de la phase active. D'autres troubles tels que les troubles anxieux et dépressifs (50%), les troubles obsessionnels compulsifs (23%) et les abus de substances (47%) sont comorbides à la SZ (Buckley et al., 2009).

Le trouble schizo-affectif

Dans les années 30, un premier article intégrant le terme « trouble schizo-affectif » est publié dans « The American Journal of Psychiatry ». Ce papier signé Jacob Kasanin intitulé « The acute schizoaffective psychoses » décrit 9 cas de patients avec un « mélange » de SZ et de

symptômes affectifs. Les patients, âgés entre 20 et 30 ans, présentaient soudainement ce que Kasanin appelle « emotional turmoil » signifiant « tourmente émotionnelle » accompagnée d'une distorsion de la réalité qui durait quelques semaines voire quelques mois. (Kasanin, 1933). Ce trouble est inclus dans la catégorie « Troubles du spectre de la schizophrénie » du DSM-V. Les patients ayant ce diagnostic présentent un épisode thymique accompagné de symptômes de la phase active de la SZ. Ces patients présentent des symptômes résiduels de SZ tels que des idées délirantes ou des hallucinations entre les épisodes thymiques (Abrams et al., 2008). Les critères diagnostic utilisés sont listés dans la table 2 (cf. Annexes).

Le trouble bipolaire

Le TB est un trouble de l'humeur chronique caractérisé par l'alternance d'épisodes dépressifs plus ou moins sévères et d'épisodes de manie/hypomanie plus ou moins rapide laissant place à des états de normothymie entre les épisodes (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, s. d.). Des symptômes psychotiques comorbides peuvent apparaître lors des épisodes donnant lieu à la classification TB avec caractéristiques psychotiques. Alors que les termes de mélancholie et de manie datent de l'Antiquité, c'est au XVIIIe siècle que le psychiatre Jean-Pierre Falret (1794-1870) et le neurologue Jules Baillarger (1809-1890) ont introduit les concepts de « folie circulaire » et « folie à double forme » décrivant des patients présentant des alternances de phases de dépression et d'excitation intenses. C'est sur cette base que les travaux d'Emile Kraepelin au début du XXe siècle aboutiront à la création d'une nouvelle entité nosographique nommée « psychose maniaco-dépressive » (PMD) qui perdurera dans des DSM-I à II et les CIM-6 à 9 (Pichot, 1995). Cette nouvelle entité avait pour but d'opposer la PMD à la démence précoce puisque le pronostic des patients semblait meilleur et d'introduire également le concept d'épisode mixte. D'après Kraepelin, les personnes souffrant de PMD avaient des tempéraments maniaques, dépressifs, irritables ou

cyclothymiques de base qui les prédisposaient à développer le trouble. C'est dans les années 80, lors de la publication du DSM-III et de la CIM-10, que le terme de « trouble bipolaire » apparaît pour la première fois et intègre la présence d'un seul épisode maniaque comme nécessaire et suffisant pour poser le diagnostic de TB. Le DSM-IV intégrera de nouvelles sous-catégories du TB : TB de type I et TB de type II caractérisés respectivement par la survenue d'épisode de manie et d'hypomanie et dont la prévalence mondiale est de 0.6% et 0.4% respectivement (Merikangas et al., 2011). Plus tard, dans le DSM-V, le TB sera séparé des troubles dépressifs et deviendra une catégorie entière « troubles bipolaires et apparentés ». Plus récemment, la sous-classe TB de type III a fait l'objet de débat au sein de la psychiatrie et la psychologie. Elle y inclut les patients ayant fait un « virage maniaque » sous antidépresseurs et les patients ayant fait plusieurs épisodes dépressifs et ayant des antécédents familiaux de TB (Marneros, 2001). Ce sous-type ne fait actuellement pas partie des classifications internationales mais est souvent utilisé en pratique clinique (Gay, 2013). Les critères diagnostics sont listés dans la table 3 (cf. annexes).

2. Vers une approche dimensionnelle de ces troubles : le continuum psychotique

a. Chevauchement trans-diagnostic des symptômes psychotiques : Similarités cliniques et biologiques

La SZ, le TSAFF et le TB présentent des similarités d'un point de vue clinique certes, mais également d'un point de vue neurobiologique, génétique et immunologique. Il est intéressant de noter qu'au début du chapitre sur le diagnostic des TB et apparentés, les auteurs du DSM-V ont justifié son placement entre les troubles du spectre de la SZ et les troubles dépressifs de la manière suivante :

« LES TROUBLES BIPOLAIRES ET APPARENTES SONT SEPARES DES TROUBLES DEPRESSIFS DANS LE DMS-5 ET PLACES ENTRE LES CHAPITRES « SPECTRE DE LA SCHIZOPHRENIE ET AUTRES TROUBLES PSYCHOTIQUES » ET « TROUBLES DEPRESSIFS » DU FAIT DE LEURS LIENS AVEC CES DEUX CLASSES DIAGNOSTIQUES EN TERMES DE SYMPTOMATOLOGIE, D'ANTECEDENTS FAMILIAUX ET DE VULNERABILITE GENETIQUE. »

En effet les symptômes psychotiques tels que les hallucinations ou les idées délirantes ne sont pas spécifiques de la SZ mais peuvent être observés également chez des patients atteints de TB pour lesquels il existe la catégorie « trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques » (Baethge et al., 2005; Burton et al., 2018). Une méta-analyse récente a mis en évidence que 63% des patients atteints de TBI présentaient des symptômes psychotiques au cours de leur vie et que ces symptômes survenaient lors d'un épisode maniaque (57%) plutôt que d'un épisode dépressif (13%) (Aminoff et al., 2022). En moyenne, plus de 50% des patients ayant décompensé un premier épisode psychotique feront l'expérience d'un épisode dépressif au cours de leur vie. Et à l'inverse, un antécédent de dépression précède souvent la survenue du premier épisode maniaque chez les TB (O'Donovan & Alda, 2020; Sönmez et al., 2013). Enfin, des déficits cognitifs incluant des altérations de la mémoire et des fonctions exécutives sont également transnosographiques (Martínez et al., 2021; Sanches et al., 2015). En conclusion, conjointement aux symptômes psychotiques, les déficits cognitifs et les dérégulations émotionnelles ne sont pas pathognomoniques et peuvent être présents de manière transversale et plus ou moins récurrente dans les 3 troubles.

b. Apport de la pharmacologie dans la neurobiologie des symptômes psychotiques

Au vu de leur similitude d'un point de vue clinique, il n'est pas rare que des traitements agissant sur les mêmes cibles pharmacologiques soient prescrits dans le cadre d'une SZ, un TSAF ou un TB avec des caractéristiques psychotiques. A ce jour, les traitements les plus efficaces agissent majoritairement sur les symptômes « positifs » et ciblent le système dopaminergique (Chokhawala & Stevens, 2022).

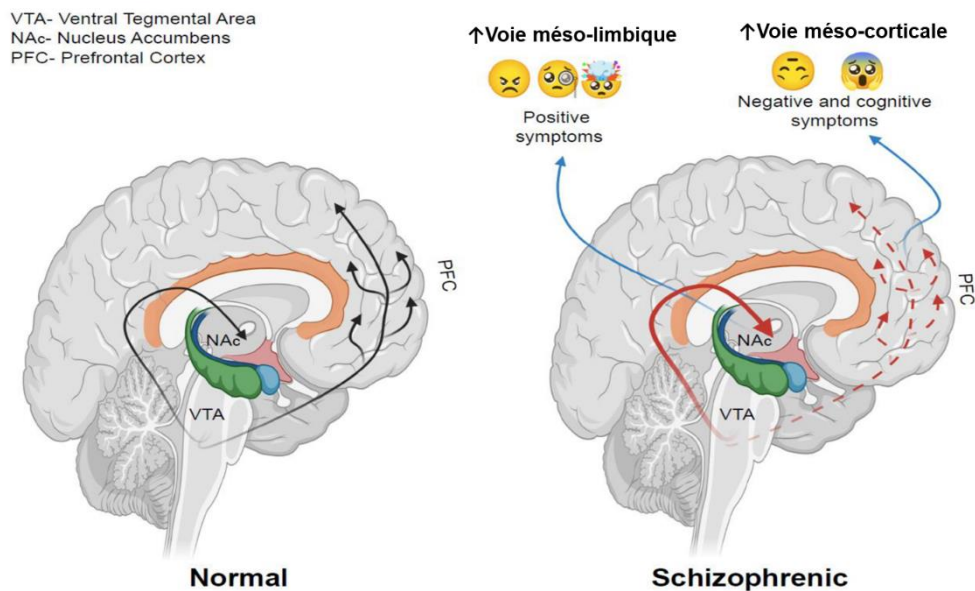


Figure 1 : Altérations des voies méso-limbique et méso-corticale chez les sujets SZ (Acharya et al., 2021)

Les symptômes psychotiques positifs résulteraient d'une hyperactivation de la voie mésolimbique reliant l'aire tegmentale ventrale au striatum ventral dont l'origine n'est pas connue (Brisch et al., 2014). Ces médicaments, de la classe des neuroleptiques, peuvent être utilisés ponctuellement ou en traitement de fond. Ils ciblent majoritairement les récepteurs dopaminergiques D2 (D2R) et leur efficacité sur les symptômes positifs est d'environ 70% pour les patients SZ. Les antipsychotiques ont un effet thymorégulateur et antipsychotique en

fonction de la posologie utilisée (García-Amador et al., 2006) et sont classés en deux catégories selon leur mécanisme d'action : les antipsychotiques « typiques » antagonisent exclusivement les D2R alors que les antipsychotiques « atypiques » auront une double action dopaminergique et sérotoninergique. Les antipsychotiques typiques sont efficaces mais induisent un syndrome extrapyramidal sévère dans plus de 30% des cas en régulant positivement l'expression de récepteur D2 de la voie nigro-striée ce qui provoque un syndrome parkinsonien chez le patient. C'est pour cela que les antipsychotiques atypiques intègrent en parallèle une action agoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2A ce qui va provoquer l'inhibition de la libération de la dopamine au niveau nigro-strié et méso-cortical (Chokhawala & Stevens, 2022; Ramachandraiah et al., 2009). Le système dopaminergique n'est pas le seul système de neurotransmission à être associé à la survenue de symptômes psychotiques. En effet, des souris transgéniques présentant une expression du sous-type NR1 du NMDAR diminuée de 90% présentent des stéréotypies, une augmentation de l'activité locomotrice et des déficits dans les comportements sociaux (Halene et al., 2009). Ces déficits sont significativement améliorés par l'utilisation d'antipsychotiques (Fradley et al., 2005). Ces modèles montrent également des anomalies des dendrites et leurs épines similairement qui ont été également décrites concernant le cerveau de patients SZ (Glausier & Lewis, 2013; Mohn et al., 1999). Ces phénotypes psychotiques sont reproductibles avec l'utilisation d'antagonistes du NMDAR tels que la phencyclidine et le MK-801. Chez l'homme, la kétamine qui est un antagoniste du NMDAR utilisée comme anesthésique dont l'usage est détourné comme drogue récréative pour ses effets hallucinogènes (Javitt, 2010; Uno & Coyle, 2019). Des études post-mortem ont mis en évidence une diminution des ARN messagers du NMDAR dans le cerveau de patients SZ et TB ainsi qu'une augmentation significative des taux d'acide kynurénique, un métabolite dérivé du tryptophane ayant une action antagoniste sur les NMDAR et les récepteurs

nicotiques à l'acétylcholine, dans le cerveau de patients SZ (Balu, 2016). En conclusion un grand nombre de systèmes de neurotransmission sont impliqués dans les symptômes psychotiques, ce qui est confirmé par la capacité des neuroleptiques à moduler le fonctionnement de ces différentes voies.

c. Une étiologie génétique partagée et modulée par l'environnement

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence que la SZ, le TSAF et le TB présentent une grande héritabilité (entre 60 et 80%) et des bases génétiques communes (Cardno et al., 2002; Lichtenstein et al., 2009). Les études utilisant des paires de jumeaux, des familles et des sujets adoptés ont permis d'explorer l'impact de la génétique dans la survenue des troubles psychotiques et d'évaluer la part de l'environnement. Premièrement, chez les jumeaux il n'est pas rare que les jumeaux monozygotes soient atteints du même trouble (40-45%) alors que ce pourcentage est réduit chez les jumeaux dizygotes (0-10%) (Cardno et al., 2012). De la même manière, le risque relatif de survenue de SZ est de 8.97 chez des personnes dont la mère est atteinte de SZ et 2.41 chez des personnes dont la mère présente un TB. Un diagnostic de TB augmente le risque relatif (2.4) de diagnostic de SZ chez les descendants (2.4) et dans la fratrie (3.9) (Lichtenstein et al., 2009; Mortensen et al., 2010). Il existe également des anomalies génétiques impliquants des microdélétions du chromosome 22q11 associées à un syndrome d'allure schizophrénique accompagnés de troubles cognitifs, dysmorphies/malformations crânio-faciales, des troubles cardiovasculaires, immunitaires et gastro-intestinaux. Ce syndrome confirme la piste génétique des symptômes psychotiques. Conjointement à ces études, des études d'association pangénomique (genome-wide association studies ; GWAS) ont montré qu'un certain nombre de gènes sont associés à la SZ et/ou le TB. On retrouve des mutations de gènes codant pour des récepteurs neuronaux (GRIN,

DRD2, CHRNA7), des protéines synaptiques (PSD95), ou impliquées dans le développement des synapses (DISC1), ainsi que des transporteurs de catécholamines (COMT). De manière surprenante, une étude comptant 108 loci associés à la schizophrénie a donné le signal d'association le plus élevé au niveau d'une région du chromosome 6 correspondant au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) comprenant le complexe Human leucocyte Antigen « HLA » (Ripke et al., 2014). Cette région code pour des protéines cruciales du système immunitaire. Ce qui sous-entend que le système immunitaire joue un rôle dans les pathologies psychotiques.

Inflammation, auto-immunité et trouble psychotique

1. Généralités sur le système immunitaire

Le système immunitaire regroupe l'ensemble des mécanismes et des processus permettant à un organisme vivant de se défendre contre les infections et de maintenir l'homéostasie immunitaire. On retrouve dans ce système complexe différents organes, cellules et médiateurs aux effets pléiotropiques qui agissent ensemble afin de mettre en œuvre, réguler et réduire une réponse inflammatoire. Ce système est grossièrement divisé en deux grands types de réponses : la réponse innée et la réponse acquise.

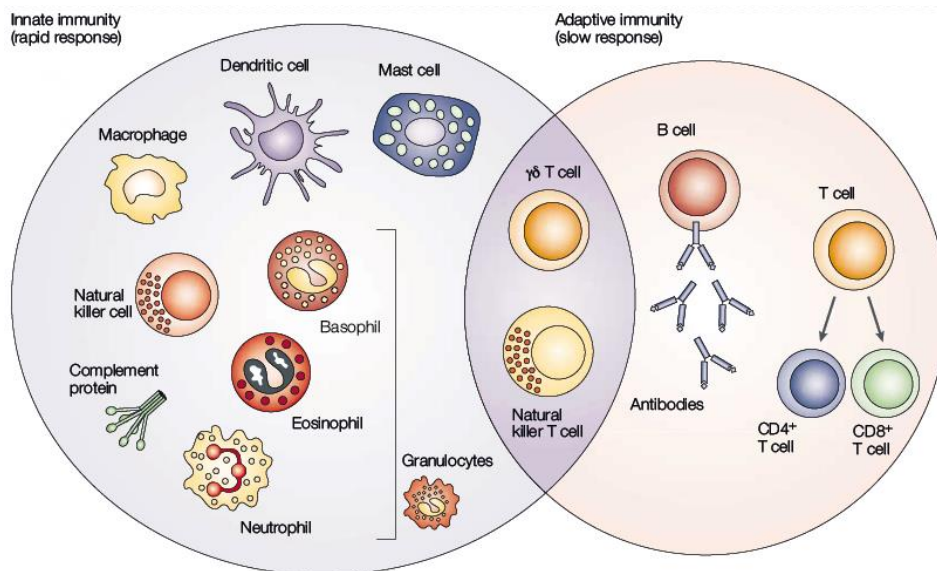


Figure 2 : Sous-types cellulaires impliqués dans les réponses immunitaires innées et adaptatives (Dranov et al., 2004)

La réponse immunitaire innée dite « naturelle », qui fait intervenir des cellules myéloïdes (cellules dendritiques, macrophages et polynucléaires) et lymphoïdes (cellules NK « natural killer ») ainsi que les anticorps polyréactifs naturels qui ne sont pas dirigés contre un pathogène spécifique (Fig. 2). Son but est d'intervenir rapidement et de manière peu spécifique lors d'une

infection afin de l'éradiquer dès son entrée dans l'organisme. Les cellules de l'immunité innée expriment à leur surface des protéines réceptrices (Pattern-Recognition Receptor/ PRR) leur permettant de reconnaître la signature d'un pathogène présent à sa surface « Pathogen-Associated Molecular Pattern/PAMP ». Par exemple, les bactéries à gram-négatif ont une signature typique constitué d'un lipide et de polysaccharide appelé lipopolysaccharide (LPS). Ce motif est spécialement reconnu par les récepteurs « Toll » (Toll-Like Receptors/TLR) des macrophages vont engendrer une réponse pro-inflammatoire sous forme de médiateurs solubles : les cytokines (Nicholson, 2016). Les cytokines sont des petites molécules pléiotropiques qui orchestrent une grande variété de processus et de réponses de manière auto, para et endocrine dans l'ensemble de l'organisme. Elles sont produites en majorité par les monocytes et macrophages/microglie et lymphocytes ainsi que par les cellules endothéliales. Les cytokines sont regroupées selon différentes familles : les Interférons (IFN) et interleukines (IL), les facteurs de nécrose tumorale (TNF), les facteurs d'hématopoïèse, les facteurs de croissance et les prostaglandines (Cavaillon, 1994). En plus d'avoir un rôle majeur dans l'inflammation, les cytokines sont impliquées dans le développement des organes et notamment dans la maturation et la mise en place du système nerveux central. A ce jour, un grand nombre de cytokines ont été décrites et leur classification s'est complexifiée puisqu'une cytokine peut avoir des effets extrêmement différents en fonction des différents types cellulaires et lieux de production. Les études ont montré que la triade TNF- α , IL-1 β et IL-6 augmente lors d'une infection et est majoritairement impliquée dans la réponse inflammatoire rapide et le phénomène de « sickness behavior » (Dantzer & Kelley, 2007). Les cytokines modulent la différenciation et l'activation des leucocytes, elles permettent par exemple la différenciation des monocytes en macrophages ainsi que la modulation du profil des

macrophages eux-mêmes, elles permettent la production et le changement de classe des immunoglobulines (Matthews et al., 2014).

La réponse immunitaire adaptative dite « acquise » intervient en deuxième ligne de manière plus spécifique (Fig.2). Elle est subdivisée en deux types de réponses : (1) la réponse humorale qui fait intervenir la sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B et (2) la réponse cellulaire médiée majoritairement par les lymphocytes T. Selon le pattern de cytokines qui sera produit par les cellules, la réponse inflammatoire sera classée selon la nomenclature suivante : Th1, Th2, Th17 et Th9 (Kaiko et al., 2008). Acquérir une mémoire immunitaire est un processus clef qui permet d'avoir une réponse plus adaptée et donc plus efficace contre les agents infectieux. Elle est rendue possible grâce à la capacité des lymphocytes T et B à apprendre et à reconnaître la signature (antigène) des pathogènes lorsque ceux-ci leurs sont présentés par les CPA après ingestion et à orienter la réponse immunitaire en conséquence. Les lymphocytes T proviennent de cellules souches hématopoïétiques ayant migré vers le thymus. Considérés immatures, leurs phénotypes seront déterminés par sélection négative à la suite de la présentation d'antigène liés aux molécules du CMH via leur récepteur (TCR). Les lymphocytes T se liant au CMH de classe I vont augmenter l'expression du cluster de différenciation CD8 et joueront un rôle cytotoxique alors que les lymphocytes T se liant au CMH de classe II réguleront positivement le cluster de différenciation CD4 et auront un rôle « d'auxiliaire » en stimulant l'activation d'autres types cellulaires via la sécrétion de facteurs solubles tels que les cytokines. Les lymphocytes reconnaissant les deux classes de CMH ou ne reconnaissant ni l'une ni l'autre seront détruites. Dans la moelle osseuse, les lymphocytes B (pour bone marrow), expriment à leur surface des récepteurs (B-Cell Receptor) de la famille des immunoglobulines (ou anticorps) qui peuvent être sécrétés. Les immunoglobulines sont formées de 2 chaînes légères (kappa) identiques et de deux chaînes lourdes H identiques. On retrouve par exemple, les

immunoglobulines de classe G (IgG) sont les glycoprotéines sériques les plus abondantes dans le sérum humain.

Il existe 4 sous-classes comprenant les IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 (Fig.3C). Les IgG sont les composants principaux de la réponse humorale et sont impliquées dans la reconnaissance, la neutralisation et la clairance des pathogènes.

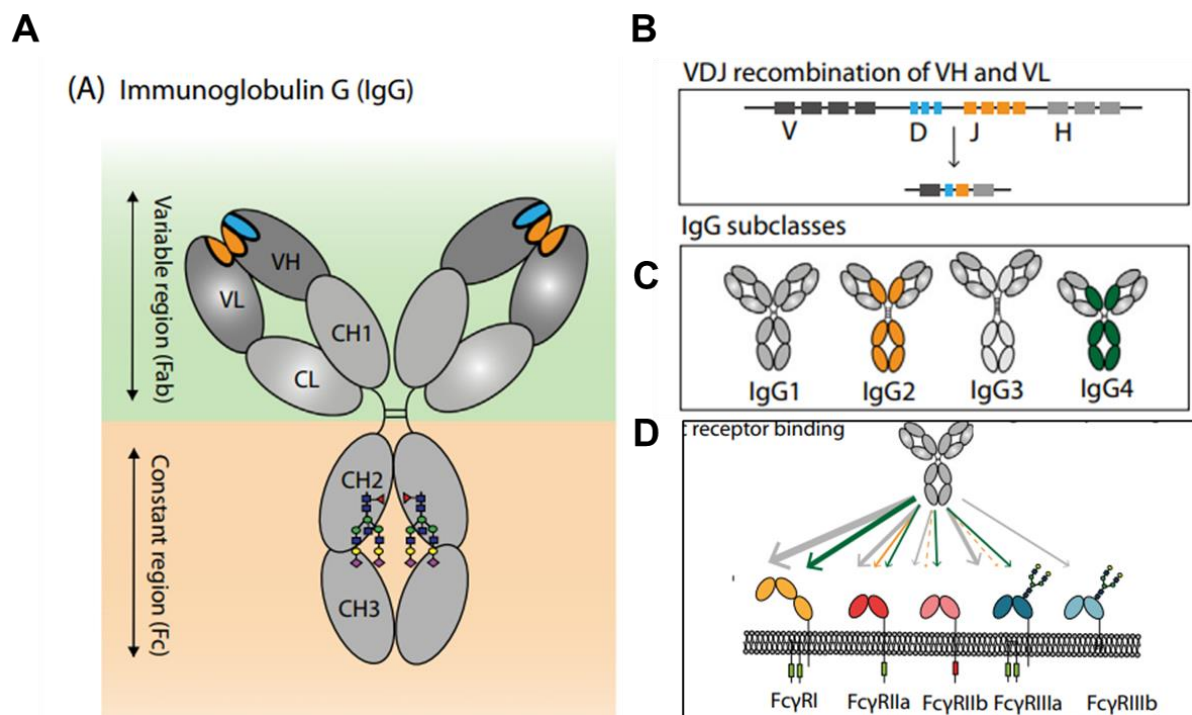


Figure 3 : Diversité des IgG circulants : (A) schéma d'un IgG composé d'un fragment variable (Fab) et d'un fragment constant (Fc) ; (B) réarrangement des gènes [V(D)J] durant le développement des lymphocytes B (C) les sous-classes d'IgG (D) Diversité des récepteurs de surface aux IgG chez l'homme ; adapté de Oosterhoff, 2022.

Les IgG sont composées d'un fragment « Fab » qui se lie à l'antigène et le fragment « Fc » qui en se liant aux récepteurs Fc (FcR) des cellules va permettre la régulation de la réponse inflammatoire (Fig 3. A). La capacité des IgG à reconnaître une grande variété d'antigène est due au mécanisme de recombinaison de leurs régions V(D)J (Variable, Diversité, Jonction,

Fig.3B) qui a lieu lorsque les lymphocytes B se développent qui permet la production de protéines (ici des IgG) ayant une conformation unique capable de reconnaître un large répertoire d'antigènes (Oosterhoff et al., 2022). Une fois produite par les plasmocytes, les IgGs peuvent subir des modifications post-translotionnelles qui peuvent modifier complètement leurs fonctions effectrices, leur demi-vie ainsi que leur spécificité pour un antigène (Cano & Lopera, 2013). Le répertoire d'antigènes reconnus et mémorisés par le TCR et le BCR est construit après leur interaction, en d'autres termes, notre répertoire immunitaire est modelé par les antigènes que nous rencontrons dans notre environnement. Cependant, il est primordial que les lymphocytes ne reconnaissent pas les cellules en bonne santé du soi comme étrangères ou endommagées. Pour ce faire, les lymphocytes T et B vont subir plusieurs étapes de sélection clonale depuis le lieu de leur genèse jusqu'aux centres germinaux afin d'éradiquer les lymphocytes « auto-réactifs » susceptibles d'induire des phénomènes d'auto-immunité (Cano & Lopera, 2013). Certains facteurs tels qu'une inflammation chronique voire des modifications des motifs de glycosylation des IgGs peuvent entraîner une réaction auto-immune (Cobb, 2020). Bien que la majorité des IgG reconnaissent spécifiquement un antigène, on retrouve également des IgG poly-réactives, peu affines pour les récepteurs de surface aux anticorps (Récepteur Fc/Fc-Rs). Ces IgG permettent de recruter d'autres cellules effectrices, d'induire la lyse cellulaire via le mécanisme de cytotoxicité induit par les anticorps ainsi que l'activation de la voie du complément, cependant en fonction de leur cible les IgG peuvent activer des voies intracellulaires différentes induisant une activation ou une inhibition des signaux inflammatoires en fonction des récepteurs qu'elles ciblent (Ben Mkaddem et al., 2014; Dimitrov et al., 2013).

2. L'implication de la voie immuno-inflammatoire dans les troubles psychotiques

Des désordres inflammatoires impliquant les systèmes immunitaire inné et adaptatif représentent une piste étiopathogénique des troubles psychotiques (Leboyer et al., 2016). En effet, de nombreux papiers ont fait l'hypothèse que les troubles psychotiques pouvaient avoir une origine infectieuse. Cette hypothèse est sous tendue le risque accru de développer une maladie mentale si l'on est né durant la période hivernale (Demler, 2011).

a. Implication des infections

Cette association serait expliquée par l'augmentation de la circulation de virus à cette époque de l'année. Cependant la littérature est assez hétérogène puisque des publications menées sur des échantillons larges n'ont pas trouvé de différences significatives entre les saisons (Saleh et al., 2021). Cependant, des infections chez la mère pendant la grossesse impactent directement le développement de l'enfant, on sait notamment qu'une infection avec le parasite *toxoplasma gondii*, normalement bénigne hors grossesse, est associée à un risque élevé de fausse couche et de mort *in utero*, de troubles visuels chez l'enfant et de troubles neurodéveloppementaux entraînant des anomalies cérébrales et des symptômes comportementaux (Yolken & Torrey, 2008). Dans ce contexte, une méta-analyse de Torrey et al., a montré que la prévalence des IgG anti-toxoplasma gondii était plus élevée » chez les SZ et les TB en comparaison aux sujets témoins (Oliveira et al., 2016; Yolken & Torrey, 2008) et que les IgM était plus élevés lors d'un épisode aigu (Monroe et al., 2015). Ce risque accru de trouble psychotique associé à la toxoplasmose peut être expliqué par la capacité du parasite à induire une hyperdopaminergie (Prandovszky et al., 2011). D'autres virus neurotropes tels que Herpes-simplex I & II, cytomégalovirus et Epstein-Barr, ainsi que la réactivation de rétrovirus endogènes

humain produisant une enveloppe neurotoxique (Tamouza et al., 2021) sont associés aux troubles psychotiques (Yolken & Torrey, 2008). Des modèles animaux « MIA » (maternal immune activation) ont appuyés ces associations et ont permis d'explorer différentes hypothèses mécanistiques. Des infections provoquées chez des souris gestantes avec le virus de la grippe et d'autres pathogènes d'origine virale ou bactérienne sont associées à une activation microgliale, des déficits comportementaux et moteurs ainsi que des anomalies cérébrales diffuses chez la progéniture (Smith et al., 2007; Wolff & Bilkey, 2010). Une augmentation de la production d'acide kynurénique peut expliquer les déficits cognitifs mesurés chez les souris injectées avec du LPS (Pérez-Domínguez et al., 2019; Peyton et al., 2019). Les anomalies induites par une MIA peuvent être améliorées par l'administration d'antipsychotiques (Richtand et al., 2012).

b. L'inflammation

De manière intéressante, ces effets sur le neurodéveloppement et les symptômes comportementaux ont pu être reproduits avec l'injection directe de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 (Smith et al., 2007). Un grand nombre d'études a montré que les taux d'IL-6 plasmatiques sont plus élevés chez les patients psychotiques et notamment chez les patients présentant un premier épisode en comparaison à des sujets sains (Lesh et al., 2018). L'IL-6 présente des propriétés neurotoxiques et est plus élevée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients psychotiques témoignant la présence d'une inflammation périphérique mais également centrale (Schwieler et al., 2015). Des études *post-mortem* ont montré que l'expression du facteur de transcription NF- κ B, responsable de l'expression des cytokines pro-inflammatoires est augmentée dans le cerveau des SZ. Ces observations sont congruentes avec l'augmentation de l'activité microgliale et l'infiltration lymphocytaire CD3+

et CD20+ retrouvée chez les patients les plus sévères (Ermakov et al., 2022). Les patients les plus inflammés présentent une épaisseur corticale et sous corticale plus grande à l'IRM (Lizano et al., 2021)

Les profils inflammatoires sans origine infectieuse caractérisée ont été intensivement décrits en immuno-psychiatrie. Il semblerait que la balance entre les différentes réponses Th soit altérée en faveur d'un ratio Th1/Th2 augmenté (Brambilla et al., 2014; Kim et al., 2004, p. 2). Plusieurs études ont montré la présence d'une inflammation de bas grade chez les patients présentant un trouble psychotique tel que des altérations des marqueurs CRP, TNF- α et IL-6 chez les TB et les SZ. Les taux plasmatiques de TNF- α et IL-6 augmentent lors de la survenue d'un épisode aigu de psychose et diminuent avec la prise d'antipsychotiques comme d'autres marqueurs faisant partie de la famille du TNF : BAFF et CD30 (Duan et al., 2022). Au niveau plasmatique, l'augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ et la diminution de l'IL-10 seraient plutôt caractéristique d'un premier épisode psychotique ou d'une rechute psychotique (Miller et al., 2011). Dans ce contexte, une méta-analyse portant sur les premiers épisodes sans médication a montré que les cytokines IFN- γ , IL-6, IL-12 et IL-17 présentaient la plus grande taille d'effet. Dans cette publication, 4 études ont rapportées une relation positive entre les symptômes négatifs et les cytokines TNF- α , IL-6, IL-1 β et IL-2 (Dunleavy et al., 2022). Le TNF- α et l'IL-6 seraient d'ailleurs spécifiquement associés aux symptômes déficitaires, en effet les taux TNF- α permettraient de prédire des symptômes négatifs tels qu'un émoussement affectif, ou une alogie chez les SZ et les patients présentant un premier épisode (Goldsmith et al., 2018; Lin et al., 2021). Cette inflammation est également associée à une résistance aux traitements antipsychotiques (Fond et al., 2019) L'ensemble de ces résultats convergent vers l'idée qu'une mauvaise balance immuno-inflammatoire serait impliquée dans les troubles psychotiques à la fois comme hypothèse étiologique et comme facteur aggravant.

En plus des altérations au niveau des facteurs plasmatiques, des études in vitro ont montré que les cellules isolées du sang des patients ayant des troubles psychotiques présentaient une altération du métabolisme et ne réagissent pas aux stimulations de la même manière que les cellules issues des contrôles (Kozłowska et al., 2019). Les cellules de patients produisent des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires impliqués dans le maintien de l'inflammation (Reale et al., 2011). Les antipsychotiques présentent des effets immunomodulateurs et induisent une diminution des cytokines plasmatiques chez les patients ainsi qu'une diminution de l'inflammation in vitro sur cellules traitées au LPS. Les deux cytokines majeures de la réponse innées IL-6 et TNF- α sont diminuées par la rispéridone (Reale et al., 2021). De la même manière, il a été montré que le lithium, utilisé dans le traitement du TB diminue la libération des médiateurs cox-2, IL-1 β et le TNF- α et augmente l'IL-2 et l'IL-10 (Nassar & Azab, 2014). Dans ce contexte, des traitements immunomodulateurs utilisés en pratique clinique pour réduire l'inflammation et le stress oxydatif ont été testés pour réduire les symptômes négatifs résiduels très peu améliorés par la prise d'antipsychotiques (Remington et al., 2016). A ce jour, il semblerait que l'ajout de traitements immunomodulateurs aux antipsychotiques améliore les symptômes négatifs et cognitifs (Müller, 2019, p. 2; Rambaud et al., 2022).

3. Les autoanticorps (AAs) dans les troubles psychotiques : Les psychoses auto-immunes

Lors des phases aiguës, les lymphocytes B (CD19+), impliqués dans la réponse humorale, sont élevés chez les patients schizophrènes présentant des symptômes paranoïaques (Maino et al., 2007). Des études suggèrent que ce sous-type de schizophrénie serait caractérisé par une diminution du ratio des lymphocytes T au bénéfice des lymphocytes B (Steiner et al., 2010). Cependant une récente méta-analyse a montré une augmentation des lymphocytes T CD4+ et

CD56+ se produit lors d'une rechute psychotique, alors que les lymphocytes CD3+ sont diminués chez les patients aigus et stables (Jackson & Miller, 2020). Il est important de noter que la lymphopénie est un effet secondaire des antipsychotiques.

Comme expliqué précédemment, l'auto-immunité fait partie des facteurs de risque associés à la survenue de trouble psychotiques. Cette association entre auto-immunité et troubles psychotiques a été renforcée par une étude danoise réunissant 7704 sujets montrant que 45% des patients atteints de SZ présentaient une maladie autoimmune (Eaton et al., 2006). L'inverse est également vrai puisqu'un diagnostic de maladie autoimmune augmente le risque de trouble psychotique de 43% (Cullen et al., 2019). En effet, plusieurs publications ont mis en évidence l'association entre des symptômes psychotiques et la présence d'AAs caractéristiques de certaines maladies auto-immunes dans le sérum (Table 2).

Par exemple, jusqu'à 30% de patients atteints de lupus, une maladie autoimmune sévère pouvant toucher tous les organes y compris la peau, feront l'expérience de symptômes psychotiques. Chez les patients présentant une atteinte cérébrale, une large variété d'AAs a été mise en évidence dans le sérum et le LCR (Liu et al., 2022). On retrouve notamment des AAs ciblant l'ADN, les ribosomes et les phospholipides qui sont associés aux symptômes psychotiques. Récemment, des études ont montré que les AAs anti-DNA peuvent également se lier à la sous unité GluN2 du NMDAR. Ces AAs isolés de patients lupiques potentialisent la réponse glutamatergique in vitro (Chan et al., 2020). Des résultats opposés ont été publiés concernant l'association entre le diabète de type 1 (AAs anti-GAD = glutamic acid decarboxylase), le syndrome de Graves (hyperthyroïdisme) et les troubles psychotiques. De manière surprenante, la polyarthrite rhumatoïde serait un facteur « protecteur » de SZ puisque

plusieurs études ont montré une association négative entre ces deux pathologies (Zamanpoor et al., 2020).

Table 2: Exemple de maladies auto-immunes associées aux troubles psychotiques

Maladie auto-immune	Autoanticorps	Trouble(s) associé(s)	Références
Endocrinienne : Thyroïdite	Anti-TPO	↑ Trouble bipolaire à cycles rapides ↑ Symptômes négatifs PEP	(Barbero et al., 2020; Gan et al., 2019)
Digestive : Maladie de Crohn, Maladie coeliaque, Hépatite auto-immune	Anti-ASCA, anti-ANCA, anti-gliadine, anti-transglutaminase	↑ Trouble bipolaire et PEP	(Ananth et al., 1994; Dickerson et al., 2011; Severance et al., 2014)
Neurologique : Neurolupus, sclérose en plaque, encéphalite auto-immune	Anti-MOG, anti-dsDNA, anti-P ribosomale, anti-NMDAR	↑ risque de SZ, ↑ risque de symptômes maniaques Symptômes psychotiques	(Jeppesen & Benros, 2019)
Articulations Polyarthrite rhumatoïde	Anti-CCP	↓ association avec SZ	(Ww et al., 2022; Zamanpoor et al., 2020)
TPO thyroïd peroxydase= /ASCA=anti-saccharomyces cerevisiae/ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic antibodies /MOG=Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein /dsDNA=double stranded DNA/PEP= Premier épisode Psychotique			

Il existe une maladie auto-immune appelée encéphalite auto-immune dans laquelle des AAs dirigés contre le cerveau induisent des symptômes psychotiques. L'encéphalite est comme son nom l'indique une inflammation sévère de l'encéphale pouvant être fatale si elle n'est pas prise en charge. Malgré des tableaux cliniques relativement similaires, les mécanismes pathogéniques sont multiples et peuvent être la conséquence d'une infection virale (majoritairement Herpès simplex), d'un cancer et dans des cas très rares des infections

bactériennes ou fongiques. Les encéphalites peuvent survenir tout au long de la vie, cependant la majorité des cas sont des femmes plutôt jeunes (2/3 patients) présentant un cancer des ovaires. Même si l'ensemble des mécanismes étiopathogéniques de ces maladies restent encore mal connus, certains sous-groupes de patients ont été identifiés et caractérisés sur les plans cliniques et physiopathologiques. Certains patients présentent des AAs dans leur LCR dirigés contre des protéines intracellulaires (anti-hu, anti-CV2, anti-amphiphysin, anti-Ri, anti-Yo et anti-Ma2) qui sont dans la majorité des cas associés à la présence d'un cancer à petites cellules ou d'un thymome. Dans certains cas les AAs peuvent être dirigés contre des protéines de surface telles que les récepteurs neuronaux NMDA, GABA, AMPA et Glycine et les canaux ioniques (CASPR2/LGI1c).

Un des cas les plus connus d'encéphalite est celui de Susannah Cahalan, une journaliste new-yorkaise de 24 ans sans antécédent psychiatrique personnel et familial, qui a publié un ouvrage racontant sa « transition vers la folie ». Dans ce roman autobiographique, elle explique sa décompensation psychotique qui l'a menée en soins intensifs. Elle y évoque la survenue de symptômes maniaques comprenant une insomnie et des troubles de l'humeur accompagnées d'idées obsessionnelles puis des symptômes psychotiques (catatonie, hallucinations acoustico-verbales et idées délirantes paranoïaques). Elle recevra plusieurs diagnostics : trouble bipolaire et trouble schizo-affectif. Le neurologue Dr. Souhel Najjar, alors appelé en renfort pour le cas de Madame Cahalan lui diagnostiqua une hémiparésie grâce au test de l'horloge. Le LCR de la patiente fut envoyé au laboratoire du Dr. Josep Dalmau qui avait montré quelques années plus tôt, des cas cliniques de patientes avec un diagnostic de cancer ovarien présentant des symptômes psychotiques associés à des AAs anti NMDAR (Dalmau et al., 2007). En 2009, elle devint la 217^e patiente diagnostiquée par le Dr. Dalmau d'un « syndrome paranéoplasique sur encéphalite à AAs anti-NMDAR ». (Cahalan, 2016).

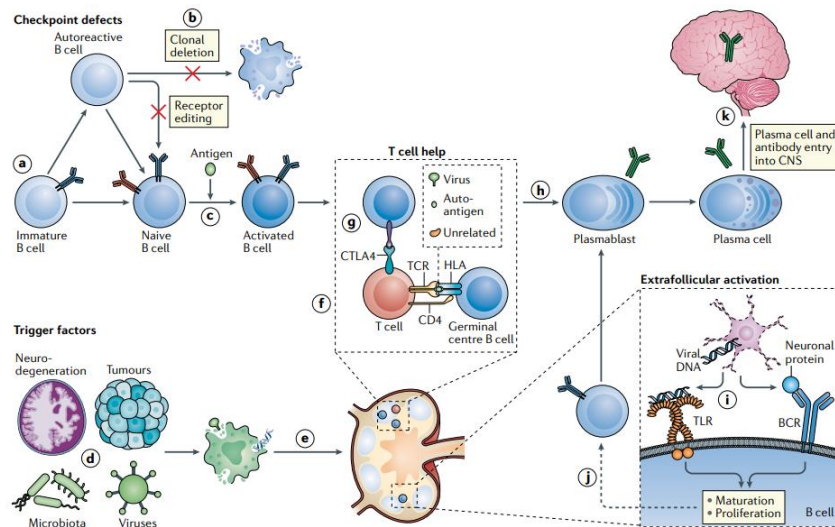


Figure 4: Mécanismes possiblement responsable de la rupture de tolérance à l'égard des NMDAR (adapté de Prüss, 2021)

La clinique des encéphalites NMDA a été très bien caractérisée et évolue en 3 phases : la phase prodromale durant laquelle le patient présente un état grippal d'allure assez classique, suivi d'une phase psychiatrique (hallucinations, idées délirantes) conduisant les cliniciens à hospitaliser les patients en service de psychiatrie. Les traitements antipsychotiques prescrits sont alors inefficaces. Cependant cette phase laisse place à une détérioration sur les plans neurologiques et systémiques pouvant aboutir à une prise en charge en service de réanimation (Dalmau et al., 2019). Généralement, 80% des patients pris en charge s'améliorent très rapidement après l'ablation de la tumeur (20 à 40% des cas sont dus à un tératome ovarien) ou la prise d'un traitement immunomodulateur/immunosuppresseur. A ce jour, les facteurs de risques aboutissant à cette rupture de la tolérance envers les récepteurs neuronaux sont multiples et incluent un défaut de sélection clonale des lymphocytes une expression anormale de récepteurs neuronaux et notamment de NMDAR à la surface des cellules cancéreuses et des prédisposition génétiques associées au HLA de classe II (Fig. 4) (Binks et al., 2018; Muñiz-Castrillo et al., 2020; North et al., 2015).

Les AAs, majoritairement des IgG1 ou IgG3 se lient aux sous-unités GluN1 et/ou GluN2 des NMDAR exprimés à la surface des neurones. Cette liaison conduit à l'internalisation des récepteurs à l'intérieur de la membrane synaptique et abouti à une altération générale du système glutamatergique (Fig. 5A). Des anticorps de type IgM et IgA anti-NMDA n'induisent pas l'internalisation du NMDAR, ce mécanisme serait spécifique des IgG (Hara et al., 2018).

De nombreuses études ont montré que la seule application de LCR de patients suffit à induire un phénotype d'encéphalite chez la souris et à déréguler le fonctionnement des neurones in vitro. En effet, l'application chronique de LCR de patient sur des neurones de souris en culture provoquait une diminution du nombre de NMDAR à la surface des synapses (Wollmuth et al., 2021). Les AAs en se liant à l'épitope perturbe le trafic du récepteur ce qui provoque son internalisation. Cette diminution a pour conséquence une réduction drastique de l'excitabilité des neurones hippocampiques post-synaptiques ce qui impacte directement la capacité des neurones à renforcer leurs connexions via le mécanisme de potentialisation à long terme (PLT ou Long-Term-Potentiation) qui est crucial pour la constitution de la mémoire (Ladépêche et al., 2018; Wright et al., 2021). En parallèle, les AAbs provoqueraient une hyperexcitabilité corticale associée à la diminution du nombre de NMDAR à la surface des interneurons (Andrzejak et al., 2022). Les déficits cognitifs et notamment les déficits mnésiques peuvent être reproduits dans des modèles murins de transfert passif d'AAs (Dalmau et al., 2019). La caractérisation fonctionnelle d'autres AAs a montré que tous les AAs n'exercent pas les mêmes mécanismes physiopathogéniques. Par exemple les AAs ciblant le GABAR exercent un effet antagoniste sans internaliser le récepteur alors que les AAs anti-LGI1 empêchent son interaction avec les protéines post-synaptiques ADAM22 et 23. Certains AAs ont directement une action cytotoxique via la voie du complément (Duong & Prüss, 2022). Une étude de Jézéquel et al., a montré que les IgG anti-NMDA purifiés du sérum de patients

présentant des symptômes psychotiques sans symptômes neurologiques perturbaient la dynamique du récepteur NMDA et de EphB2R dans des cultures primaires de neurones hippocampiques de souris (Fig. 5B&C) sans internaliser le NMDAR (Fig. 5D) (Jézéquel, et al., 2017).

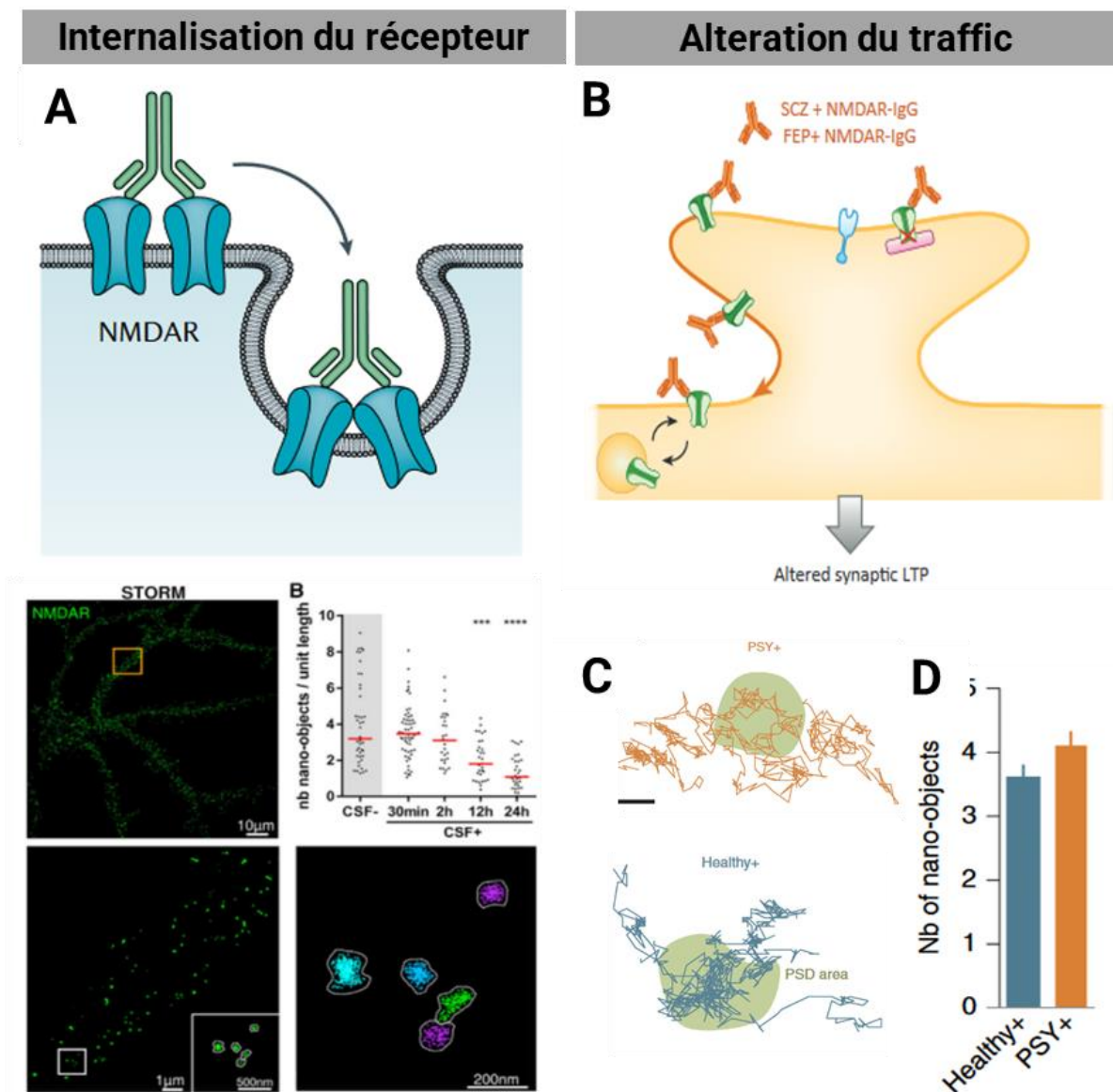


Figure 5 : Exemple de mécanismes physiopathogéniques des AAs-anti NMDAR adapté de (Jézéquel, Johansson, et al., 2017; Jézéquel et al., 2018; Ladépêche et al., 2018; Prüss, 2021) (A) schéma du mécanisme d'internalisation du NMDAR dû à la liaison avec l'AA (haut) 2 heures d'incubation avec du LCR de patient encéphalite diminue le nombre de protéines synaptiques (bas) (B) schéma des mécanismes

induit par les AAs anti-NMDA purifiés de patients SZ ou PEP (C) les AAs de patients psychotiques (orange) augmentent le trafic du récepteur NMDAR en dehors de la zone poste synaptique contrairement aux AAs purifiés du sérum de témoins (bleu) (D) Les AAs des patients psychotiques ne diminuent pas le nombre de protéines synaptiques

Au regard de cette littérature, de nombreuses études évaluant la prévalence des AAs chez des patients à risque de développer un trouble psychotique, présentant un premier épisode ou ayant un diagnostic de SZ ou TB ont été publiées et ont laissé place à une littérature hétérogène. Dans le sérum, la prévalence des AAs dirigés contre des protéines de surface des neurones (anti-PSN) ont une prévalence variable entre les différentes études. Schou et al., ont mis en évidence que 11.6% des patients présentant un PEP était porteurs d'AAs anti-PSN dans le sérum dont 0.5% IgG anti-NMDAR, 2.5% anti-CASPR2 et 0.1% anti AMPA (Schou et al., 2016). La prévalence des IgG anti-NMDAR dans le sérum des patients psychotiques est très variable d'une étude à l'autre (0% à 36%) (Theorell et al., 2021). Cette variabilité peut notamment être expliquée par le statut diagnostique (PEP, SZ, TSAF..) ainsi que les méthodes de détection utilisées (Jézéquel, Rogemond, et al., 2017). Globalement, il semblerait que 8% des patients psychotiques présentent AAs anti-NMDA dont 1.5% sont de la sous-classe IgG (Pollak et al., 2014).

Ces dernières décennies, de nombreuses équipes ont contribué à la découverte et à la caractérisation clinique et fonctionnelle de nouveaux AAs dans les troubles psychotiques. Des études mis en évidence que des AAs dirigés contre le récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR) sont mesurables dans le sérum humain et seraient plus élevés chez les SZ (Chandley et al., 2009; Hoffmann et al., 2018; Mukherjee et al., 1994). Ces AAs ont pu être également retrouvés dans le sérum de patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de bronchite chronique (Koval et al., 2011). Des études en électrophysiologie visant à caractériser les AAs

anti-nAChR retrouvés chez deux patients atteints d'encéphalite de Rasmussen ont montré que ces AAs bloquaient la fonctionnalité du récepteur (Watson et al., 2005). Dans ce contexte, une étude pionnière de l'équipe Ukrainienne de M. Skok a mis en évidence que des anticorps produit par immunisation avec un sous-type spécifique de nAChR « $\alpha 7$ » altéraient la fonctionnalité du récepteur dans un modèle de cellules immunitaires humaines (Kalashnyk et al., 2014).

Le système cholinergique : Implications neurobiologiques, immunologiques et pathologiques

1. Généralités : la découverte de l'acétylcholine et ses récepteurs

Il y a 101 ans, le neuroscientifique et futur prix Nobel Otto Loewi (1873-1961) fit une découverte qui bouleversa la compréhension de la communication neuronale de l'époque : la synapse chimique. Loewi travaillait sur la caractérisation des mécanismes impliqués dans les battements du cœur en utilisant un modèle de grenouille. Un cœur fut prélevé avec le nerf vague parasympathique et un deuxième fut prélevé sans nerf. Chaque cœur est alors placé dans un récipient contenant une solution physiologique entraînant les battements du cœur (automatisme cardiaque) et reliés entre eux de manière que la solution physiologique contenue dans le récipient A passe dans le récipient B. Au cours de l'expérience, la stimulation du nerf vague du cœur n°1 entraînait un ralentissement des battements cardiaques. Le cœur n°2 (non stimulé) se mettait également à ralentir son rythme. Loewi en conclut qu'une substance sécrétée par le cœur n°1 passait dans le récipient contenant le cœur n°2 et entraînait cette diminution (Kyle & Shampo, 1979). Douze ans plus tard, cette substance que Loewi nommait « *Vagusstoff* » pour « substance du vague » fut caractérisée par Henry Hallett Dale (1875-1968) et son équipe, il s'agissait de l'acétylcholine (ACh), un ester soluble de petite taille (146Da) formé par la choline acétyltransférase à partir d'Acétyl-CoA (Dale et al., 1936).

Cette substance, premièrement synthétisée par le chimiste Allemand Adolf von Baeyer (1835-1917) avait été caractérisée d'un point de vue fonctionnel par John Newport Langley (1852-1925) qui avait mis en évidence son effet sur la contraction musculaire (Langley, 1908). Dale et son équipe ont par la suite montré que les organismes tels que les champignons mais également les mammifères étaient capables de produire de l'ACh, et que cette ACh induit la

contraction musculaire quand celle-ci est sécrétée au niveau des jonctions neuro-musculaires (JNM) (Todman, 2008). L'ACh fut donc le premier « neurotransmetteur » décrit. Ces découvertes ont permis de reconsidérer la conception de la communication neuronale que l'on pensait exclusivement électrique et d'introduire le principe de transmission synaptique chimique. En effet, les nerfs étaient capables d'induire une réponse musculaire via la sécrétion d'acétylcholine qui en se fixant sur des récepteurs post-synaptiques allaient permettre la propagation du message. Peu à peu, les études sur le système nerveux central (SNC) vont mettre en évidence que les synapses chimiques sont majoritaires et permettent la propagation des influx nerveux entre les neurones (Sotelo, 2020).

Cette conception de « chimiorécepteur » avait déjà été théorisée en immunologie avec les premières descriptions de récepteurs aux anticorps (side-chain receptor) par Paul Ehrlich (1854-1915) (Witebsky, 1954). Ces découvertes ont eu un impact majeur dans tous les champs de la biologie et ont poussé les scientifiques à caractériser un grand nombre de molécules neuro-médiatrices. Parmi ces molécules, Langley démontrera notamment qu'une substance provenant de la plante de tabac appelée nicotine est capable d'induire le même effet que l'acétylcholine sur les contractions du muscle cardiaque et que son effet peut être aboli par l'application de curare, Langley découvre les propriétés agonistes et antagonistes des drogues (MAEHLE, 2004). Des travaux similaires utilisant l'atropine et la muscarine (alcaloïde toxique contenu dans l'amanite tue-mouche) ont également mis en évidence une action agoniste de la muscarine sur le cœur de l'aplysie et du poisson torpille (Health, 2004; Maehle, 2009). C'est dans ce contexte que naît la classification des récepteurs cholinergiques en récepteur muscarinique caractérisé par son fonctionnement « métabotropique » et le récepteur nicotinique (nAChR), caractérisé par son fonctionnement « ionotropique ». Dans ce manuscrit de thèse, nous nous concentrerons sur les sous-types de nAChR dont les différents récepteurs

sont exprimés au niveau du système nerveux central et périphérique, du système immunitaire et des JNMs.

2. Les récepteurs muscariniques

Les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine (mAChR) sont des récepteurs dits « métabotropiques » couplés aux protéines G de la famille Gq ou Gi/o. Il y a 5 sous-types de récepteurs muscariniques (M1-M5) respectivement encodés par CHRM1-CHRM5 qui activent les voies intracellulaires de la phospholipase C ou la voie de l'adénylate cyclase. Ils sont exprimés dans plusieurs régions du cerveau mais également dans les organes périphériques tels que les poumons, le cœur et la vessie. Les récepteurs M2 et M4 exercent un rôle inhibiteur alors que les M1 et M5, plutôt excitateurs, stimulent la libération de la dopamine. Les mAChR sont très importants dans la régulation du système parasympathique impliquant par exemple la régulation des battements du cœur, la contraction des muscles lisses (Kruse et al., 2014). Les mAChR ont été utilisés comme cible thérapeutique dans les maladies neuropsychiatriques telles que la SZ et la maladie d'Alzheimer. Cependant la majorité des drogues induisent des effets secondaires parasympathiques. L'implication des mAChR dans la SZ a été renforcée par des études récentes montrant que la clozapine interagit avec les mAChR, certains auteurs suggèrent que des modulateurs allostériques des mAChR pourraient être testés dans le cadre de la prise en charge des symptômes psychotiques (Felder et al., 2001). Une publication a également montré la présence d'AAs dirigés contre les mAChR chez les patients SZ (Jones et al., 2014).

3. Les récepteurs nicotiques

Les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (nAChRs) sont des glycoprotéines transmembranaires ayant un poids moléculaire d'environ 300kDa (Itier & Bertrand, 2001) faisant de la catégorie des récepteurs « ionotropiques » et plus spécifiquement à la catégorie des canaux ioniques dépendant aux ligands (ligand-gated ion channel/LGIC). On retrouve dans cette catégorie les récepteurs GABA_A, glycines et sérotoninergiques avec lesquels ils partagent une particularité : la présence d'un pont disulfure entre deux résidus cystéines sur le domaine extracellulaire appelé « Cys-loop » (Fig. 6) (Dani, 2015). Cette appellation décrit simplement leur manière de fonctionner puisque ces récepteurs ont besoin d'un ligand pour « s'ouvrir » et permettre l'entrée d'ions au sein de la cellule (J.-P. Changeux, 2020; Cheng & Yakel, 2015). Le ligand endogène des nAChRs est l'ACh, cependant comme son nom l'indique il peut également être stimulé par des ligands exogènes tels que la nicotine ainsi que d'autres agents pharmacologiques dont la spécificité sera différente en fonction du sous-type de récepteur nicotinique qu'ils ciblent.

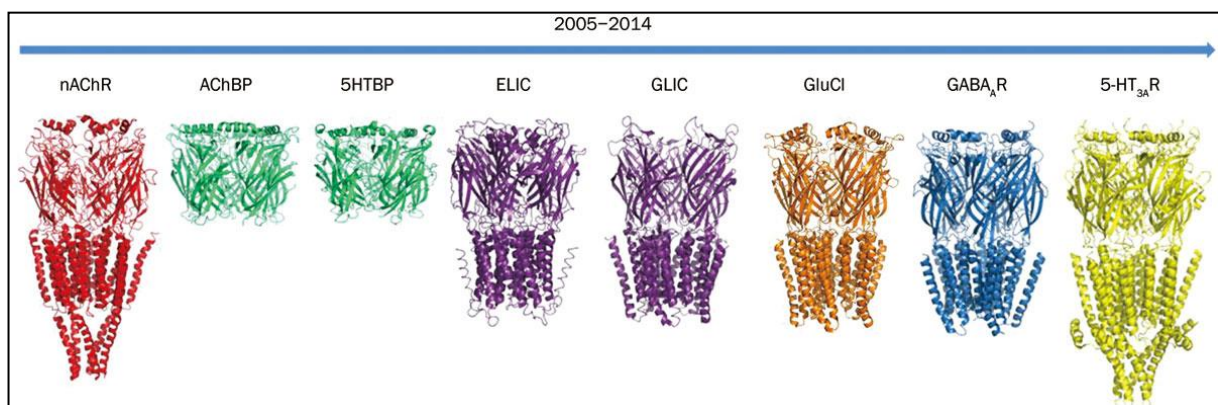


Figure 6 : Structures des récepteurs ionotropiques transmembranaires ligands-dépendants publiés entre 2005 et 2014 (microscopie électronique): *nAChR* (*Poisson torpille*), *AChBP* et *5HTBP* (*mollusque*), *ELIC* et *GLIC* (*bactérie*), *GluCl* (*C.elegans*), *GABA_AR* (*Humain*) et *5-HT_{3A}R* (*souris*) ; adapté de (Z. Wu et al., 2015).

Chez les mammifères, 16 gènes codent pour différentes sous-unités de nAChR exprimées dans le cerveau ($\alpha 2$ - $\alpha 7$, $\alpha 9$ - $\alpha 10$ et $\beta 2$ - $\beta 4$) (Zoli et al., 2015) mais également en périphérie tel que $\alpha 1$ (*CHRNA1*). Ce dernier est majoritairement exprimé au niveau des muscles et plus particulièrement des muscles squelettiques et forme un pentamère avec les sous-unités $\beta 1$ (*CHRNB1*), γ (*CHRNG*) et δ (*CHRND*, tissu embryonnaire). La sous-unité δ est au cours du temps remplacée par la sous-unité ϵ (*CHRNE*, tissu mature) (Rahman et al., 2020). Le récepteur $\alpha 1\beta 1\gamma\epsilon$ fut le premier récepteur nicotinique découvert par Changeux et ses collègues il y a 50 ans dans un modèle de poisson (J. P. Changeux et al., 1970). Il fut également le premier canal ionique à être découvert, imagé et cloné (Rahman et al., 2020). Cette découverte fut rendue possible grâce à l'utilisation d'une toxine antagoniste spécifique des nAChRs isolée du venin du serpent Bongare rayé (*Bungarus multicinctus*) dont la morsure provoque chez les victimes les symptômes neuromusculaires suivants : ptosis, diplopie, ataxie, voire une dyspnée entraînant la mort (Silva et al., 2016). De tels symptômes sont décrits dans les maladies neuromusculaires impliquant le nAChR musculaire comme la myasthénie (Kalamida et al., 2007). Chez l'humain certaines sous-unités de nAChR sont associées à la survenue de certaines maladies neurologiques, psychiatriques ou encore des cancers (Bertrand & Terry, 2018) (table 3).

Table 3 : Résumé des gènes codant pour les sous-unités des nAChR, emplacement, expression et maladies associées (adapté de Ayesh et al., 2018, p. 5; Gilhus, 2016; Icick et al., 2020, p. 5; Neri et al., 2012, p. 4; Soler-Alfonso et al., 2014, p. 7; Villa et al., 2019, p. 2)

Gene/sous-unité	Chromosome	Expression	Pathologie
CHRNA1/α1	2q24	Muscle	Myasthénie
CHRNA1/β1	17p13.1		Myasthénie
CHRNA1/γ	2q33		Myasthénie
CHRNA1/δ	2q33		-
CHRNA1/ε	17p13		Myasthénie
CHRNA2/ α2	8p21	Cerveau	Epilepsie
CHRNA4/ α4	20q13.2		Epilepsie
CHRNA5/ α5	15q24		Cancer du poumon, addiction, BPCO
CHRNA6/ α6	8p11.21		-
CHRNA7/ α7	15q14		Alzheimer, schizophrénie, maladies inflammatoires
CHRNA9/ α9	4p14	Cellules ciliées externes	-
CHRNA10/ α10	11p15.5		-
CHRNA3/ α3	15q24	Ganglion lymphatiques	Ganglionopathie autoimmune
CHRNA4/ β	15q24		-
CHRNA2/ β	1q21.3	Cerveau/moelle épinière	Epilepsie
CHRNA3/ β	8p11.2		-

Certaines pathologies mentionnées dans le tableau ci-dessus sont le résultat d'attaques auto-immunes contre le nAChR. La myasthénie est une maladie rare qui touche 1 personne sur 10000 et fait partie des maladies auto-immunes les mieux caractérisées. Les patients présentent une faiblesse musculaire sévère pouvant conduire à la mort par insuffisance respiratoire. Le mécanisme physiopathologique de cette maladie a été découvert par Patrick et Lindstrom en 1973 après avoir remarqué que des lapins qui avaient été injectés avec des nAChR purifiés se mettaient à développer des symptômes de myasthénie (Lindstrom et al., 1976).

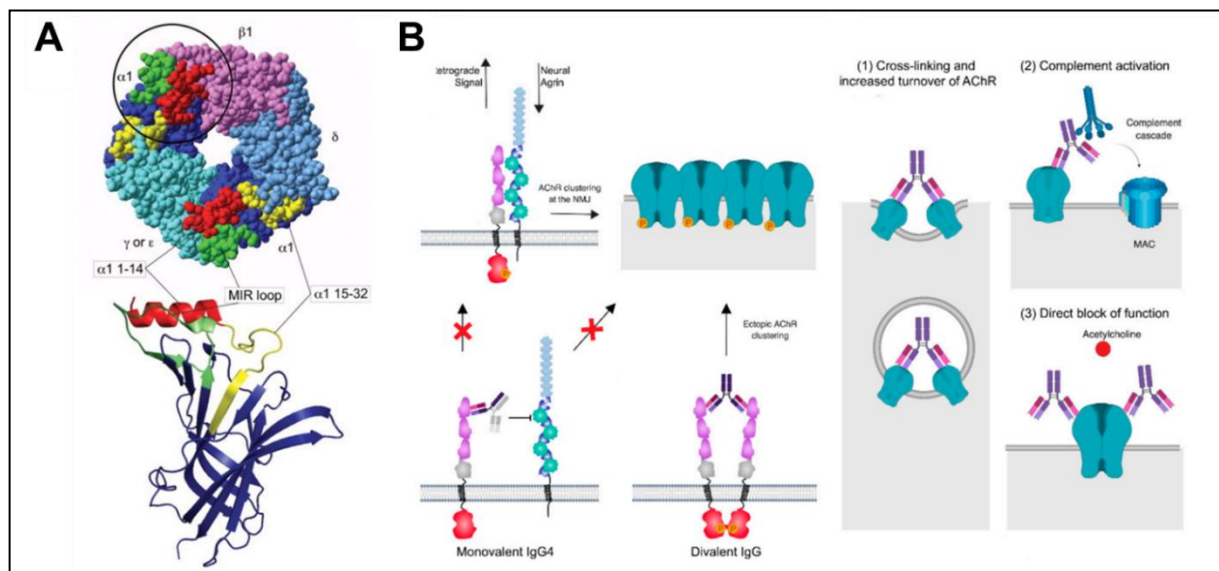


Figure 7: mécanisme physiopathologique des AAs anti-nAChR dans la myasthénie: (A) Localisation de la région majeure immunogène sur la partie extracellulaire du nAChR (B) mécanismes pathogéniques des AAs : les AAs peuvent maintenir les récepteurs à la membrane, induire leur internalisation et/ou activer la cascade du complément qui aboutira sur l'apoptose de la cellule musculaire (Konecny & Herbst, 2019; Luo et al., 2009)

En effet, ces symptômes étaient le résultat de l'immunisation anti-nAChR qui induisait une production d'AAs anti-nAChR et donc une destruction de la jonction neuromusculaire (JNM). Bien qu'il existe différents types d'AAs impliqués, la majorité des AAs cible la région immunogène

majeure du nAChR (Main immunogenic region-MIR) (Fig. 7A). Cette région « MIR » est définie par la capacité d'un seul anticorps monoclonal de rat à empêcher la liaison des AAs issus de patients myasthéniques. La destruction de la JNM est due à la liaison des AAs aux nAChRs, leur internalisation et l'activation du complément (Fig. 7B). Généralement 10 à 15% des patients présentent un thymome et les symptômes s'améliorent à l'issue d'une Thymectomie (Gilhus, 2016; Konecny & Herbst, 2019). D'autres maladies auto-immunes rares, présentent également des AAs dirigés contre les nAChR du ganglion. Les « ganglionopathies autoimmunes » impliquent des AAs dirigés contre la sous-unité $\alpha 3$ du nAChR. Le taux des AAs est directement lié à la sévérité des symptômes pandysautonomiques : Hypotension orthostatique, neuropathie autonome cardiaque, rétention urinaire etc. Les patients sont traités par anticorps monoclonaux anti-CD20 qui permettent de réduire la population de lymphocytes B (McKeon et al., 2009; Yamakawa et al., 2020).

4. Structure et fonctionnement des nAChR : Focus sur le cerveau

L'utilisation de l' α -bgtx a permis de grandes avancées dans la compréhension de la structure et de la fonction des nAChR (Bursztajn & Gershon, 1977; Lapa et al., 1974; Tzartos & Changeux, 1983). Les nAChR sont formés de 5 sous-unités (pentamères) organisées de manière symétriques autour d'un pore central (Fig. 8A) par lequel transitent les cations Na^+ et Ca^{2+} lorsque le récepteur est en conformation « ouverte » c'est-à-dire après avoir été stimulé par la liaison de l'ACh ou un autre agoniste (Corringer et al., 2012; Miyazawa et al., 2003). Toutes les sous-unités du nAChR présentent la même structure avec 3 domaines transmembranaires : M1, M2 (site de liaison de l'ACh), et M3 suivis d'une boucle intracellulaire puis d'un 4e domaine transmembranaire M4 (Fig. 8C). Les nAChR peuvent être homopentamériques (5 sous-unités similaires, $\alpha 7$ -nAChR, $\alpha 9$ -nAChR, $\alpha 10$ -nAChR) ou hétéropentamériques (Association de sous-

unités α et β , ex : $\alpha 4\beta 2$, Fig. 7B). Ils interagissent tous avec l'ACh ou la nicotine, cependant seuls les homopentamères sont sensibles à l' α -bgtx (Drisdell & Green, 2000; Rangwala et al., 1997; Zoli et al., 2015). Les homopentamères ont 5 sites orthostériques permettant la liaison du ligand alors que les hétéropentamères comme $\alpha 4\beta 2$ ou $\alpha 7\beta 2$ deux sites de liaison, ces caractéristiques stœchiométriques impactent directement le fonctionnement du récepteur et sa sensibilité à l'ACh (Tarasenko et al., 2020) (Fig. 8D).

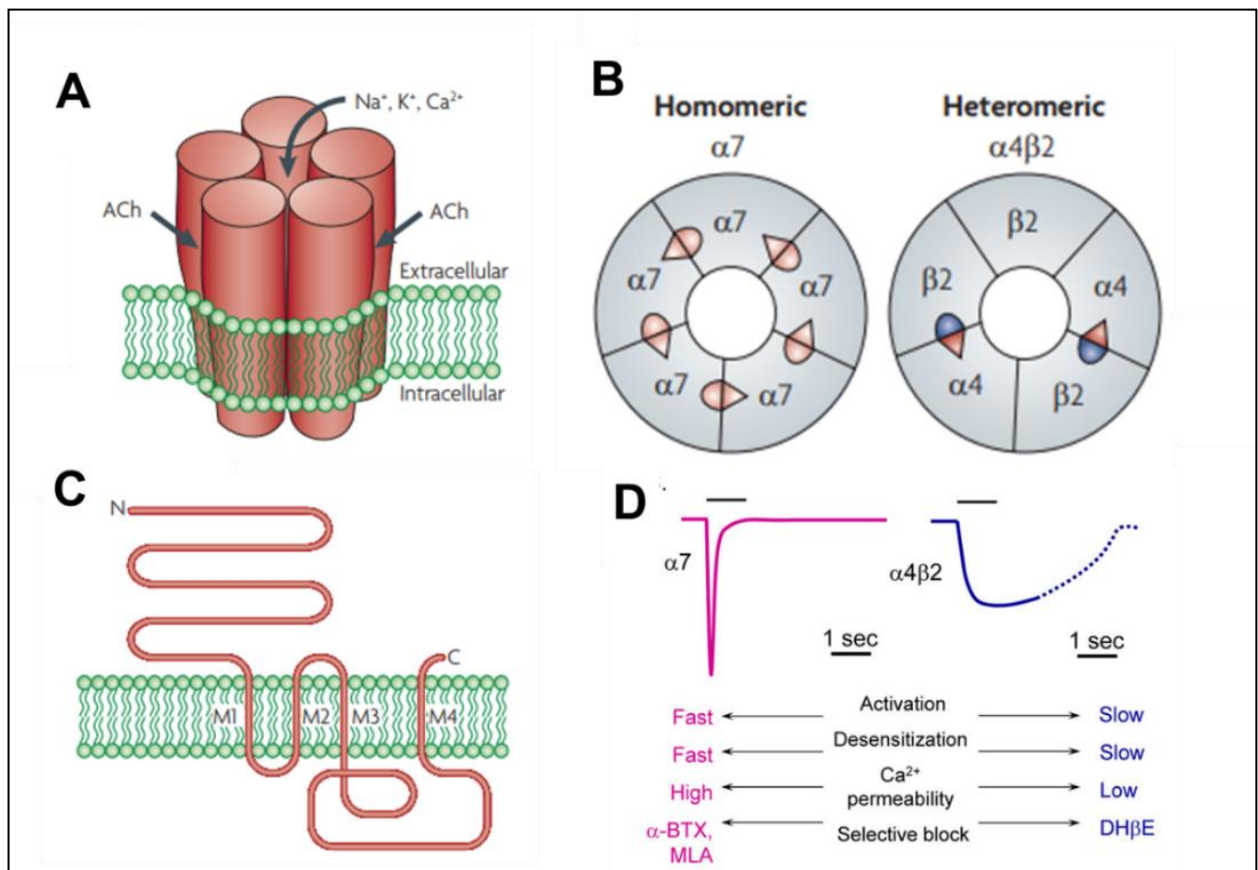


Figure 8 : Organisation pentamérique des nAChR (adapté de J.-P. Changeux, 2010 et Dineley 2016) : (A) Schéma de l'organisation pentamérique autour d'un pore permettant les flux ioniques (B) récepteur homopentamérique (gauche) et hétéropentamérique (droit) (C) Schéma d'une sous unité composée de 4 domaines transmembranaires (D) modélisation du nAChR et de ses sites de liaison (en noir=nicotine), (D) Différences de tracés électrophysiologiques et caractéristiques fonctionnelles entre les homopentamères et les hétéropentamères

Les nAChR sont des canaux ioniques avec une cinétique extrêmement rapide allant de quelques μs à quelques ms lorsqu'ils sont exposés à de l'ACh de manière aiguë. Cependant si l'exposition à l'agoniste (ACh ou nicotine par exemple) est chronique, on va observer une diminution de la réponse à l'ACh, il s'agit ici du mécanisme de désensibilisation (Fig. 9A&C). Les nAChR sont des récepteurs « allostériques » qui vont changer de conformation lors de leur passage d'un état actif à inactif (Fig.9D).

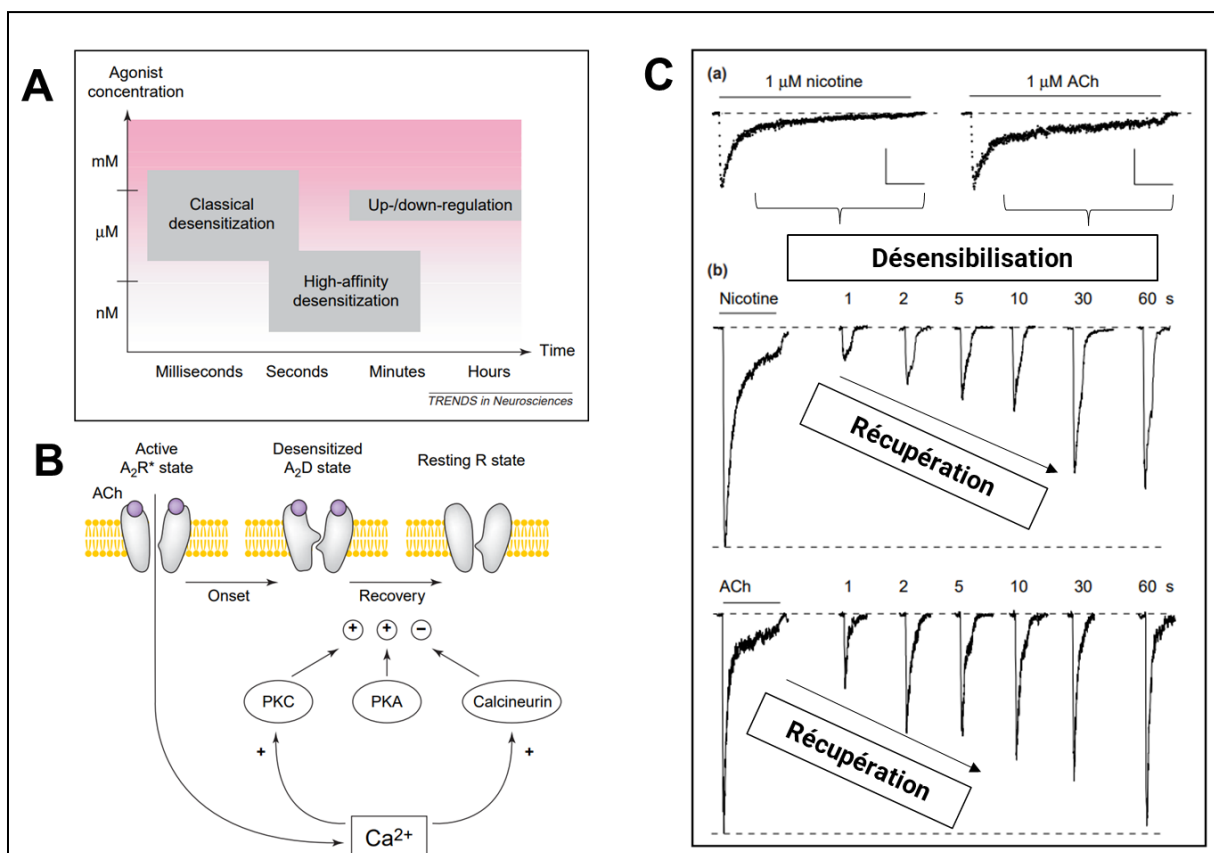


Figure 9 : Description électrophysiologique de la désensibilisation du nAChR (adapté de Giniatullin et al., 2005) : (A) Représentation des différents états de désensibilisation mis en place au cours du temps en fonction de la concentration d'agoniste (B) schéma de la conformation des nAChRs dans les différents états d'ouverture (C) Tracés électrophysiologiques des courants médiés par le nAChR de rat : la désensibilisation est similaires entre les agonistes du nAChR (a), le temps de

récupération post-désensibilisation est augmenté pour la nicotine (b) en comparaison à l'ACh (c).

Dans le modèle de régulation allostérique mis au point par Monod, Wyman et Changeux, les récepteurs ne restent pas inactifs lorsqu'ils ne sont pas liés par un ligand (MWC-model, Monod et al., 1965). Les récepteurs modifient spontanément leur conformation afin de passer d'un état actif (ouvert) à inactif (fermé) et le ligand a pour rôle d'augmenter la probabilité d'ouverture du canal. Le ligand jouerait donc un rôle de régulateur allostérique puisqu'il va induire une modification de l'équilibre du récepteur pour favoriser une conformation ouverte (Taly et al., 2009).

A l'issue de ces découvertes mises en évidence *in vitro* grâce à des enregistrements en canal unique, des études ont montré qu'il n'y a pas deux mais trois états différents : ouvert, fermé et désensibilisé (Fig. 9A&C) (Giniatullin et al., 2005). La conformation « désensibilisé » est une conformation stable dans laquelle le récepteur ne peut être activé malgré la liaison d'un agoniste (Fig. 9B). Cela correspond à un stade de « désensibilisation classique » qui d'un point de vue physiologique permet d'éviter la cytotoxicité induite par un flux cationique trop important. (Fig. 9C). Une fois que l'agoniste n'est plus liée au récepteur, il faut à celui-ci un temps de récupération (recovery) dont la durée dépend du type d'agoniste utilisé, son temps d'incubation et sa concentration (Fig. 9A). Une incubation allant de quelques secondes à plusieurs minutes peut engendrer une désensibilisation de haute-affinité (« high-affinity desensitization ») pouvant aboutir à la modification du nombre de récepteurs présents à la surface de la cellule (régulation positive ou négative, Picciotto et al., 2008).

Les nAChR neuronaux exprimés au niveau post-synaptique sont stimulés par l'ACh libérée par les neurones cholinergiques provenant du noyau basal de Meynert situé au niveau de la *substantia innominata* sous le cortex (Fenster et al., 1999; Perry et al., 1999). Cependant, à la différence de la JNM, les nAChR sont également exprimés au niveau pré-synaptique et régulent la libération de glutamate et de GABA sur les interneurons (inhibiteurs) et les neurones pyramidaux (excitateurs) (Exley & Cragg, 2008). Le phénomène de désensibilisation des nAChR jouerait un rôle crucial dans les addictions à la nicotine et ce spécifiquement concernant les $\alpha 7$ -nAChR et $\alpha 4\beta 2$ -nAChR qui constituent 95% des nAChR du cerveau (Alkondon & Albuquerque, 2005; Ramachandran Nair & Liu, 2019).

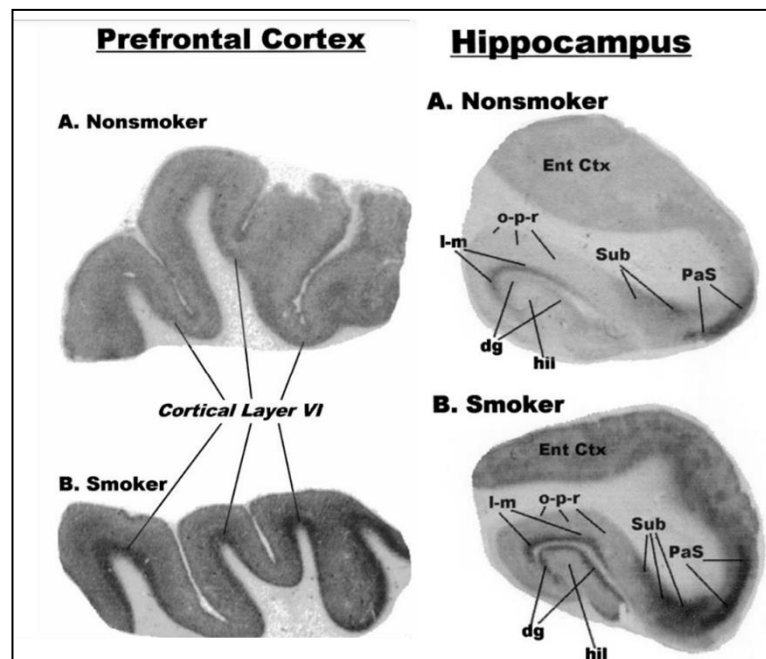


Figure 10 : Régulation positive des nAChRs chez les fumeurs: Autoradiographie sur tranches de cerveau humain : plus la zone du cerveau est foncée plus il y a de molécules $[3H]$ Epibatidine liées au tissu (Epibatidine est un alcaloïde provenant de la grenouille qui a une très forte affinité pour nAChR).

En effet des études in vitro sur oocytes, in vivo sur modèle murin et ex-vivo sur cerveau humain ont mis en évidence qu'une exposition chronique à la nicotine augmentait le nombre

de nAChRs dans le cerveau, et notamment dans des parties du cerveau impliquées dans les fonctions cognitives (Perry et al., 1999) (Fig. 10)

La pharmacologie ciblant les nAChR ainsi que les outils permettant de produire des souris transgéniques « knock out » ont permis de mettre en évidence l'importance des nAChR dans la modulation du comportement des neurones du cortex préfrontal et l'impact de leur dysfonctionnement sur les fonctions cognitives telles que la mémoire et les fonctions exécutives mais également dans les comportements anxieux et dépressifs (Koukouli & Changeux, 2020). Chez l'homme, on retrouve une association entre certains polymorphismes du $\alpha 5$ -nAChR et une augmentation du risque de dépendance à la nicotine et à la cocaïne (Icick et al., 2020; Ware et al., 2011). Il existe également une anomalie génétique touchant le chromosome 15q13.3 encodant le CHRNA7 provoquant un phénotype clinique de déficience intellectuelle ainsi que des symptômes neurodéveloppementaux/autistiques chez les patients (Ziats et al., 2016). A ce jour, les molécules ciblant les nAChR qui ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché sont utilisées exclusivement dans le cadre du sevrage du tabac. On retrouve parmi ces médicaments les patchs à la nicotine, la cytisine, la varenicline, et le CP-601927. A ce jour, il n'y a pas de traitement ciblant directement un sous-type ou plusieurs nAChR utilisés dans la prise en charge d'autres pathologies que l'addiction à la cigarette (Yang et al., 2017).

La complexité du fonctionnement de nAChR est à prendre en compte dans le développement de nouvelles thérapeutiques. Les différentes affinités et efficacités des différents récepteurs complexifient le design de nouvelles molécules. De plus, il est primordial de prendre en compte la modulation allostérique de ces protéines. Les nAChR présentent un site orthostérique où se lie l'ACh, la nicotine ou les antagonistes tels que l' α -bgtx ou la Méthyllycaconitine (MLA) et également des sites allostériques au niveau transmembranaire ou

sur l'ECD (Monod et al., 1965). La stimulation des sites allostériques module la potentialisation ou au contraire l'inactivation du récepteur à la condition qu'un agoniste soit lié au site orthostérique. Il existe plusieurs types de modulateurs allostériques : les modulateurs allostériques positifs (positive allosteric modulators/PAM) de type I et II et les modulateurs allostériques négatifs (negative allosteric modulator/NAM.) (Fig. 11A). Les PAM représentent une piste thérapeutique majeure dans le cadre des maladies psychiatriques (Dineley et al., 2015; Taly et al., 2009). Dans ce contexte, un grand nombre d'études pharmacologiques ciblent le récepteur homopentamérique $\alpha 7$ -nAChR dans le cadre des maladies neuropsychiatriques. Certains PAM des récepteurs GABA tels que les benzodiazépines sont déjà sur le marché et se montrent très efficaces dans la prise en charge de l'épilepsie, l'addiction à l'alcool ou bien l'anxiété (Edwards & Preuss, 2022). Les PAM se liant aux homopentamères $\alpha 7$ -nAChR ont été les plus étudiés dans les modèles précliniques. Une étude de Thomsen et collègues a montré que les PAM-I et PAM-II différaient fonctionnellement puisque les PAM-I vont augmenter l'amplitude des courants induits par l'agoniste et réguler positivement le récepteur à la surface sans impacter le mécanisme de désensibilisation alors que les PAM-II vont diminuer la désensibilisation (Fig. 10A&B) (Grønlien et al., 2007; Thomsen & Mikkelsen, 2012).

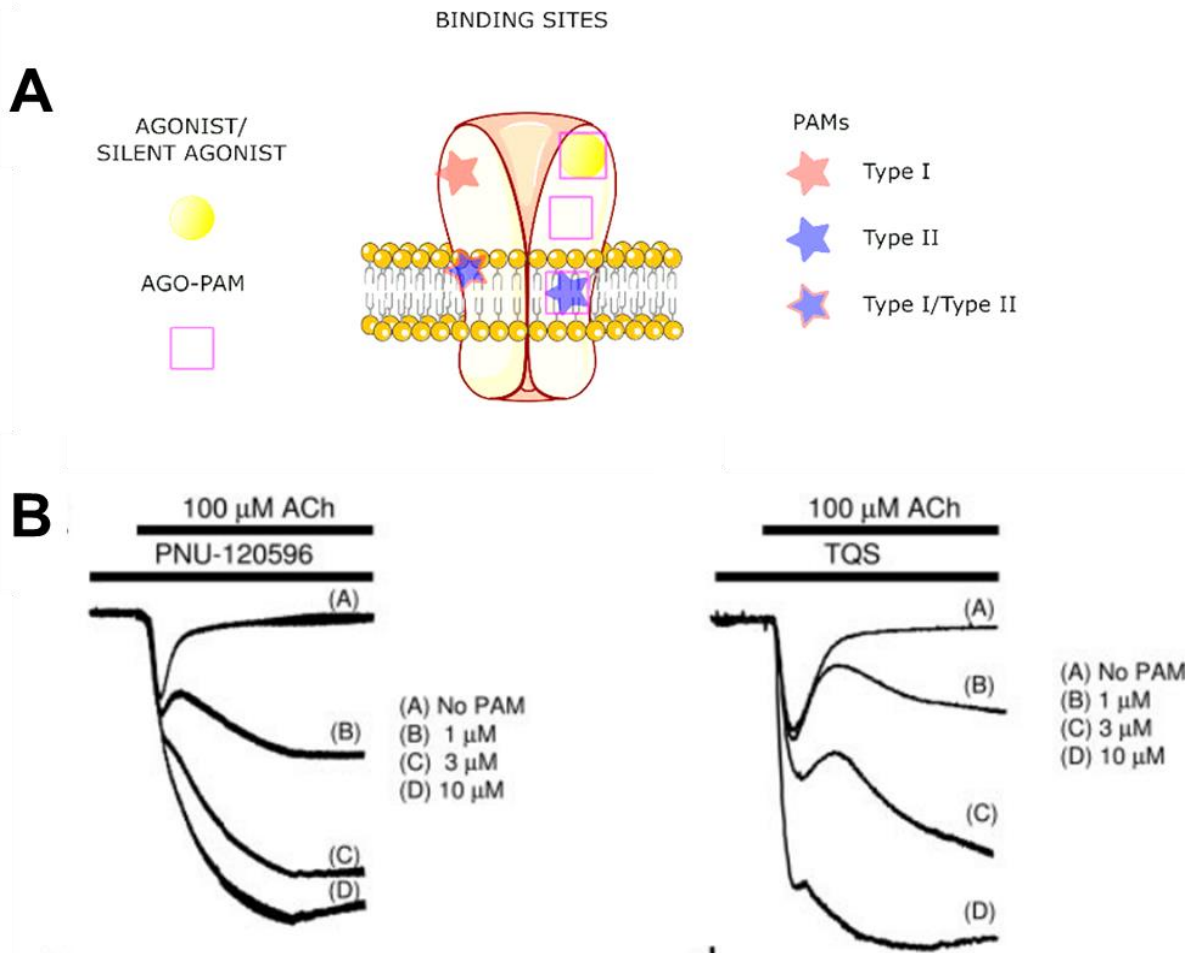


Figure 11: Les sites allostériques des récepteurs nicotiniques : On retrouve trois sites de liaison allostérique, un site pour les PAM de type I qui vont potentialiser l'effet de l'agoniste lié sur le site orthostérique, les PAM de type II. (Adapté de Borroni & Barrantes, 2021; Grønlien et al., 2007)

Parmi les plus étudiés, le PNU120596 est un PAM-II ayant pour effet d'augmenter l'amplitude des courants médiés par la liaison d'un agoniste sur le α 7-nAChR. Cette molécule augmente significativement le temps d'ouverture du canal ionique lorsqu'il est appliqué conjointement avec un agoniste (Fig. 11B) classique et inhibe la régulation positive des α 7-nAChR (Thomsen & Mikkelsen, 2012). Pour le moment, les molécules ciblant le α 7-nAChR pour le traitement des maladies neurologiques ou psychiatriques sont encore en essai clinique et un

certain nombre d'entre elles ont dû être abandonnées à cause d'effets secondaires sévères. Ces échecs peuvent être attribués à la complexité des nAChRs mais également au fait que ces récepteurs ne sont pas confinés au niveau du cerveau et des muscles mais jouent un rôle majeur dans le corps entier au niveau des systèmes immunitaire, digestif et reproducteur. (Tregellas & Wylie, 2018).

5. Récepteur nicotinique et pathologies neuropsychiatriques : le rôle du α 7-nAChR

Le récepteur α 7-nAChR, encodé par le gène *CHRNA7* a été la cible d'un grand nombre d'études pharmacologiques depuis les années 50 jusqu'à la pandémie de Covid19 (J. Wu & Tang, 2020). Sa caractérisation électrophysiologique ainsi que des études de liaison avec de l' α -bgtx radioactive ou fluorescente ont montré que ce récepteur, facilement désensibilisé, est très sensible à l' α -bgtx et aux PAM. Le α 7-nAChR interagit avec deux protéines chaperonnes RIC-3 et NACHO pour permettre son expression à la membrane cellulaire (Mizrachi et al., 2021). Le α 7-nAChR est aussi exprimé au niveau des mitochondries et du réticulum endoplasmique et permet respectivement la modulation du cytochrome C et les flux calciques réticulaires (Gergalova et al., 2012). Dans le cerveau humain et murin, le α 7-nAChR est exprimé majoritairement dans le cortex préfrontal, les aires limbiques (hippocampe et amygdale), le cervelet et l'aire tegmentale ventrale (Zoli et al., 2015). Il joue un rôle crucial dans la modulation de l'activité des interneurons corticaux et des neurones glutamatergiques dans l'hippocampe et permet donc d'adapter la balance entre excitation et inhibition (Matta et al., 2021). Il est également impliqué dans le neurodéveloppement et plus particulièrement dans la régulation

et la croissance des synapses (King & Kabbani, 2018). En comparaison à d'autres récepteurs nicotiques, ce récepteur est caractérisé par sa cinétique très rapide, une faible affinité pour la nicotine et la présence d'un gène chimérique appelé *CHRFAM7A* exprimé uniquement chez l'Humain (95% des humains sont porteurs d'au moins une copie du gène) (Araud et al., 2011). Ce gène résulte d'une fusion entre le *CHRNA7* et le *FAMA* (*ULK-4*) qui donnent naissance au gène chimérique *CHRFAM7A* codant pour la protéine $\text{dup}\alpha 7$. Cette protéine serait un $\alpha 7$ -nAChR avec un ECD tronqué sans site de liaison orthostérique (Fig. 12A&B). Cette protéine forme des pentamères avec la sous-unité $\alpha 7$ (Fig. 9B) (Araud et al., 2011; Sinkus et al., 2015). Le rôle fonctionnel de cette protéine n'est pas encore élucidé, il semblerait qu'elle agisse comme un régulateur négatif de l'expression du $\alpha 7$ -nAChR (Fig. 12C&D) (Araud et al., 2011; Lasala et al., 2018; Wang et al., 2003). On peut supposer que les « Gap translationnels » qui existent dans la pharmacologie du $\alpha 7$ -nAChR peuvent prendre en compte la présence de ce gène chimérique spécifique à l'Homme.

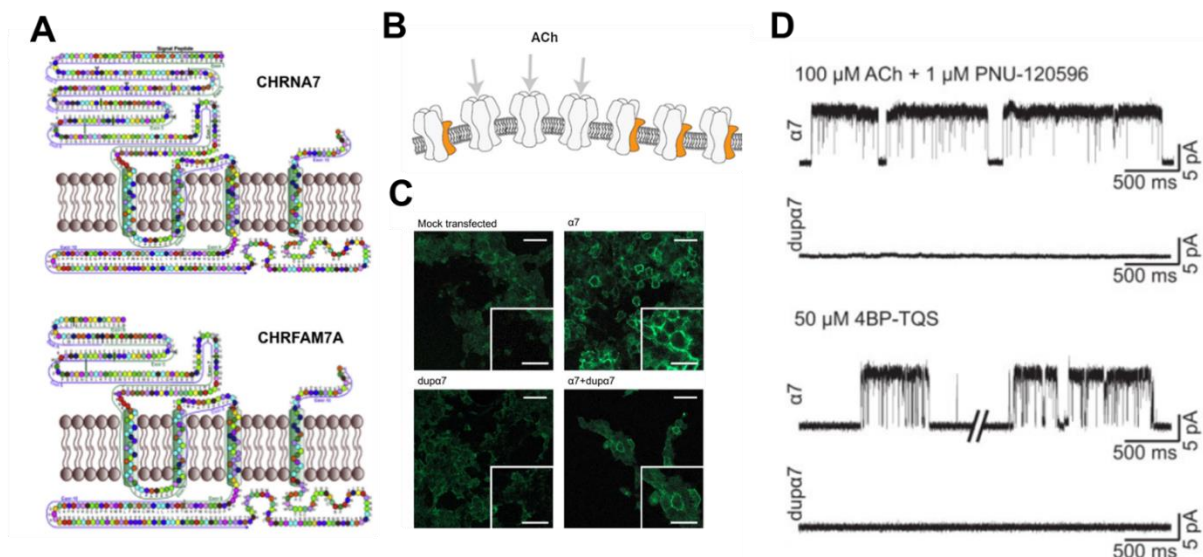


Figure 12 : Le CHRFAM7A : (A) représentation schématique de la protéine $\text{dup}\alpha 7$ à la membrane (B) représentation de pentamères formés par les sous unités $\alpha 7$ et $\text{dup}\alpha 7$ (4 :1) (C) La fluorescence médiée par la liaison de l' α -bgtx est diminuée dans les cellules exprimant $\text{dup}\alpha 7$ (D) Exemple de tracé électrophysiologique provenant de cellules exprimant le $\alpha 7$ -nAChR (tracé haut) ou le $\text{dup}\alpha 7$ (tracé bas) dans des

cellules stimulés avec du PNU120596 ou 4BP-TQS (adapté de Lasala et al., 2018; Sinkus et al., 2015)

La pharmacologie fine des nAChR étant difficile à mettre en œuvre, l'utilisation des modèles animaux « knock out » (KO) a permis de mettre en évidence que les souris transgéniques présentent des déficits cognitifs ainsi qu'un déficit de filtrage sensoriel auditif et une acuité visuelle réduite (Champtiaux & Changeux, 2004). Le filtrage sensoriel auditif est un mécanisme inconscient qui permet de réduire l'amplitude de réponse des neurones stimulés par un son lorsque celui-ci a déjà été présenté par le passé. Ce mécanisme a lieu dans différentes aires du cerveau incluant les aires où sont exprimées le $\alpha 7$ -nAChR. Ce mécanisme adaptatif permet de filtrer les stimuli provenant de l'environnement. Les déficits de filtrages sensoriels sont souvent observés chez les individus atteints de schizophrénie et peuvent être facilement mesurés par électroencéphalogramme en utilisant le paradigme P50. Une étude menée sur 203 sujets sains ou patients atteints de trouble psychotique étudiant l'association entre le déficit de filtrage sensoriel et la présence d'un variant du CHRNA7 a montré que les témoins, les TSAF les TB présentant un variant du CHRNA7 présentaient un filtrage sensoriel moins efficace en comparaison aux individus avec le gène commun (Martin et al., 2007). Dans un modèle de souris ko, ce déficit a pu être rétabli après l'application de PAM $\alpha 7$ -nAChR (Stevens et al., 2015).

Des études suggèrent que le filtrage sensoriel est influencé par le statut tabagique au moment de l'étude (Chen et al., 2011; Whitton et al., 2021). L'addiction au tabac est une comorbidité des troubles psychotiques, elle concerne 64% des patients SZ et 44% des patients TB contre 19% des témoins (Dickerson et al., 2013). L'automédication est une cause probable du tabagisme en population psychiatrique, la cigarette provoque une augmentation de l'activité de l'enzyme cytochrome CYP1A2 impliquée dans la métabolisation des

antipsychotiques. La consommation de tabac induit donc une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments antipsychotiques (Sagud et al., 2009) et cet effet ne serait pas médié par la nicotine elle-même mais plutôt un des autres composants des cigarettes (Hukkanen et al., 2011). L'ensemble de ces conclusions suggèrent que le $\alpha 7$ -nAChR serait impliqué dans la survenue des troubles psychotiques. Conjointement aux modèles ko, les modèles « MIA » décrits dans la partie précédente présentent également un déficit de filtrage sensoriel (Haddad et al., 2020).

Dans ce contexte, des études post-mortem ont montré que les ARN messagers (ARNm) CHRNA7 et CHRFAM7A sont différenciellement exprimés dans le cortex préfrontal dorsolatéral des sujets psychotiques en faveur du CHRFAM7. Le ratio CHRFAM7A/CHRNA7 est augmenté chez les SZ et les BP en comparaison avec des sujets sains. Cependant, le CHRNA7 est augmenté significativement chez les SZ par rapport à la population contrôle (Kunii et al., 2015). De manière surprenante, dans les cellules du sang, le résultat contraire a été démontré puisque l'ARNm CHRNA7 est diminué. Cette diminution a été associée à la sévérité des symptômes (Perl et al., 2006).

6. Rôle du $\alpha 7$ -nAChR dans la modulation de l'inflammation et implication de la voie cholinergique anti-inflammatoire

En plus d'assurer les fonctions végétatives, le nerf vague assure une liaison bidirectionnelle entre la périphérie et le cerveau et veille au maintien de l'homéostasie immunitaire (Fig. 13A). Il module la voie cholinergique anti-inflammatoire (VCA) en exerçant un rôle de senseur et de modulateur de l'inflammation. Des fibres afférentes stimulées par les cytokines périphériques activent le *tractus solitarius* dans le tronc cérébral ce qui induit l'activation du noyau moteur dorsal du nerf vague qui va à son tour réduire l'inflammation via les fibres efférentes projetées

sur les différents organes : il s'agit du réflexe anti-inflammatoire. Ce réflexe a été mis en évidence pour la première fois en 2002 par Bernik qui démontra que l'injection intracérébrale d'un inhibiteur des MAP kinases (CNI1493) induisait une diminution de l'inflammation systémique dans un modèle murin injecté avec du LPS et que cet effet était supprimé chez les souris ayant subi une lésion du nerf vague.

Une simple stimulation du nerf vague (SNV) suffit pour diminuer la libération de cytokines pro-inflammatoires dans le sang (Bernik et al., 2002). Tracey et al., ont montré que cet effet anti-inflammatoire était majoritairement médié par le $\alpha 7$ -nAChR (Fig. 13B), en effet la production de TNF- α ne peut être diminuée par la SNV chez les souris $\alpha 7$ -nAChR ko injectées avec du LPS en comparaison avec les souris sauvages (Fig. 13C). Cet effet est reproductible in vitro puisque les macrophages isolés de ces souris ne sont pas sensibles à l'effet anti-inflammatoire de la nicotine.

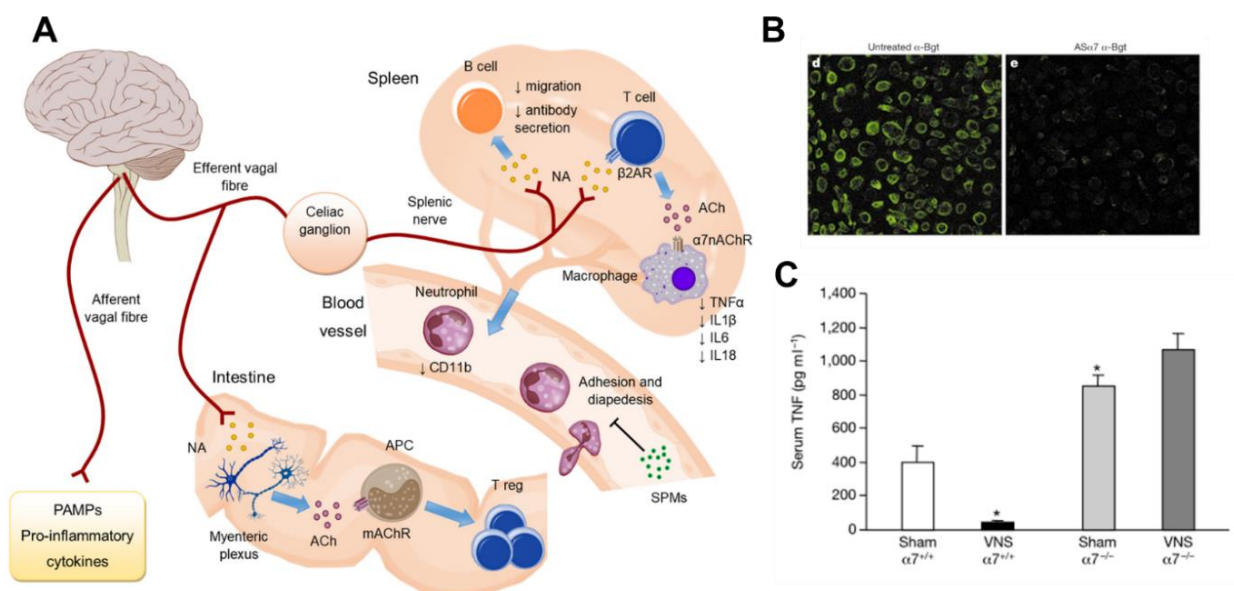


Figure 13 : Le système cholinergique module l'inflammation périphérique (Adapté de Ramos-Martínez et al., 2021; Wang et al., 2003) (A) Schéma de la voie cholinergique anti-inflammatoire (B) Liaison de l' α -bgtx-AF-488 sur les macrophages

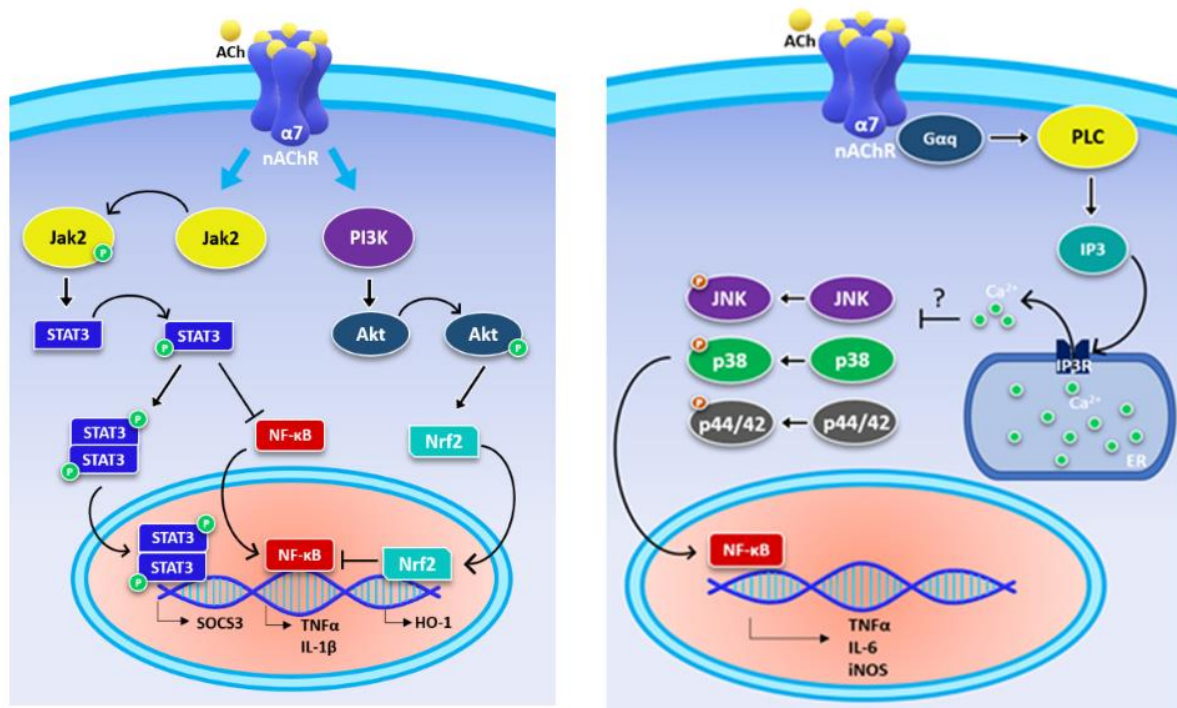
de souris sauvages (gauche) et de souris $\alpha 7$ -nAChRKO (droite) (C) Les souris $\alpha 7$ -nAChR KO injectées avec du LPS ont une réponse pro-inflammatoire plus élevée que les sauvages et ne sont pas sensibles à la stimulation du nerf vague (VNS= vagus nerve stimulation).

Le réflexe anti-inflammatoire nécessite également le ganglion splénique, les souris splénectomisées présentent également un déficit de régulation de l'inflammation induite par le LPS et ce malgré la stimulation du nerf vague (Huston et al., 2006). En effet, la rate contient les lymphocytes T ChAT+ responsables de la production d'ACh. Dans les tissus périphériques : l'ACh est créée à partir de AcetylCoA et choline mais aussi à partir de l'enzyme mitochondriale carnitineacétyltransférase (Horiuchi et al., 2003). La stimulation de lignées humaine de lymphocytes T avec de la phytohémagglutinine induit une sécrétion d'ACh (Fujii et al., 2012). Les macrophages expriment à leur surface le $\alpha 7$ -nAChR qui lorsqu'il est stimulé, induit une diminution de la libération du TNF- α , IL-6 et IL-1 β . Plusieurs études ont montré que d'autres sous-types cellulaires tels que les Lymphocytes B et les cellules présentatrices d'antigène produisent de l'ACh. Il y aurait donc une régulation auto et paracrine de l'homéostasie immunitaire modulée par les nAChR (Chernyavsky et al., 2010). Une étude de Pavlov et collègues suggère que les mAChR joueraient un rôle dans l'inflammation uniquement au niveau cérébral et non périphérique (Pavlov et al., 2006).

Les cascades intracellulaires déclenchées par la stimulation du $\alpha 7$ -nAChR aboutissant à la diminution de la libération de cytokines sont multiples. Plusieurs études suggèrent que la nature des signaux engendrés par le $\alpha 7$ -nAChR seraient plutôt de nature métabotrope et non ionotrope (Fig. 14). En effet, il a été montré dans des fractions d'hippocampe de souris que des protéines G αq forment des complexes avec les $\alpha 7$ -nAChR et que ces complexes ne sont pas retrouvés chez les $\alpha 7$ -nAChRKO (King et al., 2015). Cette interaction récepteur-

protéine G est impliquée dans la maturation des axones et la croissance des neurites (King & Kabbani, 2016). Concernant l'inflammation, de multiples études ont mis en évidence que la stimulation du $\alpha 7$ -nAChR permettait d'inhiber le facteur de transcription nucléaire NF- κ B responsable de la transcription des cytokines TNF- α , IL-1 et IL-6 en recrutant les kinases JAK2 et STAT3. D'autres études utilisant des macrophages de souris ont suggéré que la phosphorylation du facteur PI3K de la voie MAPK sont également associés à la stimulation du $\alpha 7$ -nAChR. Plusieurs publications ont suggéré que dans les cellules immunitaires, la liaison avec la protéine G avait lieu au niveau de la boucle intracellulaire (ICD) du récepteur $\alpha 7$ -nAChR. Une étude récente a mis en évidence que l'agoniste spécifique du $\alpha 7$ -nAChR PNU282987 provoque la phosphorylation de l'enzyme ERK appartenant à la famille des facteurs mitotiques MAPK et que cet effet est absent chez des cellules ayant la partie ICD mutée (Chrestia et al., 2021). Au regard de la littérature, le récepteur $\alpha 7$ est un des récepteurs nicotiques les plus étudiés dans le contexte des pathologies inflammatoires et des cancers. Son expression est notamment augmentée dans les lignées cellulaires leucémique. Cependant, la littérature portant sur les caractéristiques pharmacologiques du $\alpha 7$ -nAChR non neuronal est très hétérogènes démontrant des résultats opposés. Certains travaux suggèrent que la MLA (antagoniste $\alpha 7$ -nAChR) diminuent l'inflammation chez la souris alors que d'autres études in vitro suggèrent que les récepteurs non neuronaux ne sont pas sensibles à la MLA et l' α -bgtx (Gong et al., 2022; Mashimo et al., 2019). D'autres études suggèrent que la conformation « désensibilisée » permet l'activation de la voie métabotropique (Thomsen & Mikkelsen, 2012b). De plus, le fonctionnement du $\alpha 7$ -nAChR semble être différent en fonction des types cellulaires étudiés, Tarasenko et al., ont mis en évidence que les $\alpha 7$ -nAChR exprimés dans une lignée de lymphocytes B de souris induisaient un flux sortant et non entrant de cation lorsque ceux-ci étaient stimulés avec le PNU282987. Des différences de glycosylation peuvent aussi expliquer

les données hétérogènes puisque la glycosylation impacte directement la conformation des récepteurs. Par exemple, l'extraglycosylation est commune dans les lignées leucémiques



(Tarasenko et al., 2020).

Figure 14 : Voies de signalisation induite par l'activation métabotrope du $\alpha 7$ -nAChR décrite dans les macrophages (gauche) et la microglie (droit) (adapté de Piovesana et al., 2021)

Comme évoqué dans la partie précédente, la caractérisation pharmacologique du récepteur $\alpha 7$ -nAChR dans l'inflammation est également impactée par la présence du CHRFAM7A/dup $\alpha 7$ chez l'homme. En effet, plusieurs études ont montré que l'inflammation induite par le LPS régule négativement les ARN messagers CHRFAM7A et que les ratio CHRFAM7A/ $\alpha 7$ est augmenté dans les macrophages (Dang et al., 2015). Au niveau cérébral, il semblerait que le CHRFAM7A joue un rôle protecteur dans des modèles de traumatisme

crânien et d'inflammation digestive (Baird et al., 2016; Costantini et al., 2022a). A ce jour un nombre de molécule ciblant le $\alpha 7$ -nAChR sont utilisés in vitro et in vivo dans des modèles pré-cliniques dans le cadre des déficits cognitifs associés au CHRNA7 ainsi que dans le cadre de maladies inflammatoires et auto-immunes.

Table 4 : Exemple de PAM et d'agonistes ciblant le $\alpha 7$

Drogue	Classe	Effets	Publications
AR-R17779	Agoniste	<p>↑ courants nAChR ↑ Cognition (rats) ↓ perméabilité intestinale (souris)</p>	(Costantini et al., 2022b; Levin et al., 1999; van Kampen et al., 2004)
AVL-3288	PAM type I	<p>↑ mémoire à court terme (rat) ↑ Symptômes trauma crânien (rat) Pas d'amélioration de la cognition chez des sujets SZ (humain)</p>	(Kantrowitz et al., 2020; Thomsen et al., 2011; Titus et al., 2019)
PNU-282987	Agoniste	<p>↑ activité GABAergique Anti-inflammatoire (modèles murins) Protège de l'exposition au SO</p>	(Hajós et al., 2005; Parada et al., 2010, p. 282)
NS6740	Agoniste « non ionotropique »	<p>Maintien le nAChR « désensibilisé » ↑ courant nAChR si associé à un agoniste</p>	(Aripaka & Mikkelsen, 2020 ; Papke et al., 2018)
GTS-21/DMXBA	Agoniste partiel	<p>Neuroprotective ↓ l'inflammation dans un modèle de cancer du poumon (modèle murin) et de septicémie (cellules humaines) Améliore les symptômes gastro-intestinaux (modèle murin) Protège des dommages tissulaires causés par le LPS (modèle murin) Pas d'amélioration des symptômes SZ en phase clinique II</p>	(Kem et al., 2018; Kong et al., 2018; Nullens et al., 2016; Rosas-Ballina et al., 2009)
GAT107	Agoniste	<p>↓ nociception dans un modèle murin de douleur</p>	(Bagdas et al., 2016)

PNU120596	PAM type II	↑courant nAChR ↓ désensibilisation ↓ le taux de métabolites neurotoxiques dans le cerveau (souris)	(Alzarea et al., 2022; Alzarea & Rahman, 2019, p. 120)
5-HI	PAM Type I	↑courant nAChR sans modifier la désensibilisation	(Zwart et al., 2002)
TQS	PAM II	↓ neuro-inflammation dans l'HPC (souris injectées LPS) ↑ Cinétique nAChR ↓ BDNF dans l'HPC ↓ Nitrite et TNF- α	(Abbas et al., 2021; Aripaka & Mikkelsen, 2020; Thomsen & Mikkelsen, 2012a)
BNC-210	NAM	↓ α 7 nAChR activity Anxiolytic effect in rodent	(Wise et al., 2020)
HPC= hippocampe BDNF= Brain-derived neurotrophic factor SO = stress oxydatif AchE = acétylcholinestérase			

Références de l'introduction

- Abbas, M., Alzarea, S., Papke, R. L., & Rahman, S. (2021). Effects of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Positive Allosteric Modulator on BDNF, NKCC1 and KCC2 Expression in the Hippocampus following Lipopolysaccharide-Induced Allodynia and Hyperalgesia in a Mouse Model of Inflammatory Pain. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 20(4), 366-377. <https://doi.org/10.2174/1871527319666201230102616>
- Abrams, D. J., Rojas, D. C., & Arciniegas, D. B. (2008). Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(6), 1089-1109.
- Alkondon, M., & Albuquerque, E. X. (2005). Nicotinic Receptor Subtypes in Rat Hippocampal Slices Are Differentially Sensitive to Desensitization and Early in Vivo Functional Up-Regulation by Nicotine and to Block by Bupropion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313(2), 740-750. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.081232>
- Alzarea, S., Abbas, M., Ronan, P. J., Lutfy, K., & Rahman, S. (2022). The Effect of an α -7 Nicotinic Allosteric Modulator PNU120596 and NMDA Receptor Antagonist Memantine on Depressive-like Behavior Induced by LPS in Mice : The Involvement of Brain Microglia. *Brain Sciences*, 12(11), Art. 11. <https://doi.org/10.3390/brainsci12111493>
- Alzarea, S., & Rahman, S. (2019). Alpha-7 nicotinic receptor allosteric modulator PNU120596 prevents lipopolysaccharide-induced anxiety, cognitive deficit and depression-like behaviors in mice. *Behavioural Brain Research*, 366, 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.019>
- Aminoff, S. R., Onyeka, I. N., Ødegaard, M., Simonsen, C., Lagerberg, T. V., Andreassen, O. A., Romm, K. L., & Melle, I. (2022). Lifetime and point prevalence of psychotic symptoms in

- adults with bipolar disorders : A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 1-13. <https://doi.org/10.1017/S003329172200201X>
- Ananth, J., Swartz, R., Burgoyne, K., & Gadasally, R. (1994). Hepatic disease and psychiatric illness : Relationships and treatment. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 62(3-4), 146-159. <https://doi.org/10.1159/000288917>
- Andrzejak, E., Rabinovitch, E., Kreye, J., Prüss, H., Rosenmund, C., Ziv, N. E., Garner, C. C., & Ackermann, F. (2022). Patient-Derived Anti-NMDAR Antibody Disinhibits Cortical Neuronal Networks through Dysfunction of Inhibitory Neuron Output. *Journal of Neuroscience*, 42(15), 3253-3270. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1689-21.2022>
- Araud, T., Graw, S., Berger, R., Lee, M., Neveu, E., Bertrand, D., & Leonard, S. (2011). The chimeric gene *CHRFAM7A*, a partial duplication of the *CHRNA7* gene, is a dominant negative regulator of $\alpha 7$ *nAChR function. *Biochemical Pharmacology*, 82(8), 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.06.018>
- Aripaka, S. S., & Mikkelsen, J. D. (2020). Anti-Inflammatory Effect of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulators on BV2 Cells. *Neuroimmunomodulation*, 27(4), 194-202. <https://doi.org/10.1159/000513197>
- Ashok, A. H., Baugh, J., & Yeragani, V. K. (2012). Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). *Indian Journal of Psychiatry*, 54(1), 95-96. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.94660>
- Ayesh, B. M., Al-Masri, R., & Abed, A. A. (2018). *CHRNA5* and *CHRNA3* polymorphism and lung cancer susceptibility in Palestinian population. *BMC Research Notes*, 11, 218. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3310-0>
- Baethge, C., Baldessarini, R. J., Freudenthal, K., Streeruwitz, A., Bauer, M., & Bschor, T. (2005). Hallucinations in bipolar disorder : Characteristics and comparison to unipolar

- depression and schizophrenia. *Bipolar Disorders*, 7(2), 136-145.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00175.x>
- Bagdas, D., Wilkerson, J. L., Kulkarni, A., Toma, W., AlSharari, S., Gul, Z., Lichtman, A. H., Papke, R. L., Thakur, G. A., & Damaj, M. I. (2016). The $\alpha 7$ nicotinic receptor dual allosteric agonist and positive allosteric modulator GAT107 reverses nociception in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *British Journal of Pharmacology*, 173(16), 2506-2520. <https://doi.org/10.1111/bph.13528>
- Baird, A., Coimbra, R., Dang, X., Eliceiri, B. P., & Costantini, T. W. (2016). Up-regulation of the human-specific CHRFAM7A gene in inflammatory bowel disease. *BBA Clinical*, 5, 66-71.
<https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.12.003>
- Balu, D. T. (2016). The NMDA Receptor and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 76, 351-382.
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.01.006>
- Barbero, J. D., Palacín, A., Serra, P., Solé, M., Ortega, L., Cabezas, Á., Montalvo, I., Algora, M. J., Martorell, L., Vilella, E., Sánchez-Gistau, V., & Labad, J. (2020). Association between anti-thyroid antibodies and negative symptoms in early psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 14(4), 470-475. <https://doi.org/10.1111/eip.12873>
- Beer, M. D. (1996). Psychosis: A history of the concept. *Comprehensive Psychiatry*, 37(4), 273-291. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(96\)90007-3](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(96)90007-3)
- Ben Mkaddem, S., Hayem, G., Jönsson, F., Rossato, E., Boedec, E., Boussetta, T., El Benna, J., Launay, P., Goujon, J.-M., Benhamou, M., Bruhns, P., & Monteiro, R. C. (2014). Shifting Fc γ RIIA-ITAM from activation to inhibitory configuration ameliorates arthritis. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(9), 3945-3959. <https://doi.org/10.1172/JCI74572>

- Bernik, T. R., Friedman, S. G., Ochani, M., DiRaimo, R., Ulloa, L., Yang, H., Sudan, S., Czura, C. J., Ivanova, S. M., & Tracey, K. J. (2002). Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of Experimental Medicine*, *195*(6), 781-788. <https://doi.org/10.1084/jem.20011714>
- Bertrand, D., & Terry, A. V. (2018). The wonderland of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Biochemical Pharmacology*, *151*, 214-225. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.12.008>
- Besson, M., David, V., Baudonnat, M., Cazala, P., Guilloux, J.-P., Reperant, C., Cloez-Tayarani, I., Changeux, J.-P., Gardier, A. M., & Granon, S. (2012). Alpha7-nicotinic receptors modulate nicotine-induced reinforcement and extracellular dopamine outflow in the mesolimbic system in mice. *Psychopharmacology*, *220*(1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2422-1>
- Binks, S., Varley, J., Lee, W., Makuch, M., Elliott, K., Gelfand, J. M., Jacob, S., Leite, M. I., Maddison, P., Chen, M., Geschwind, M. D., Grant, E., Sen, A., Waters, P., McCormack, M., Cavalleri, G. L., Barnardo, M., Knight, J. C., & Irani, S. R. (2018). Distinct HLA associations of LGI1 and CASPR2-antibody diseases. *Brain: A Journal of Neurology*, *141*(8), 2263-2271. <https://doi.org/10.1093/brain/awy109>
- Borroni, V., & Barrantes, F. J. (2021). Homomeric and Heteromeric $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Some Central Nervous System Diseases. *Membranes*, *11*(9), 664. <https://doi.org/10.3390/membranes11090664>
- Brambilla, P., Bellani, M., Isola, M., Bergami, A., Marinelli, V., Dusi, N., Rambaldelli, G., Tansella, M., Finardi, A. M., Martino, G., Perlini, C., & Furlan, R. (2014). Increased M1/decreased M2 signature and signs of Th1/Th2 shift in chronic patients with bipolar disorder, but

- not in those with schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 4, e406.
<https://doi.org/10.1038/tp.2014.46>
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Biela, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Jankowski, Z., Kumaratilake, J., Henneberg, M., & Gos, T. (2014). The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective : Old Fashioned, but Still in Vogue. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 47.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 383-402.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
- Bursztajn, S., & Gershon, M. D. (1977). Discrimination between nicotinic receptors in vertebrate ganglia and skeletal muscle by alpha-bungarotoxin and cobra venoms. *The Journal of Physiology*, 269(1), 17-31. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1977.sp011890>
- Burton, C. Z., Ryan, K. A., Kamali, M., Marshall, D. F., Harrington, G., McInnis, M. G., & Tso, I. F. (2018). Psychosis in Bipolar Disorder : Does It Represent a More ‘Severe’ Illness? *Bipolar disorders*, 20(1), 18-26. <https://doi.org/10.1111/bdi.12527>
- Cahalan, S. (2016). Anti-N-Methyl-D-Aspartate Encephalitis : A Patient’s Perspective. *Biological Psychiatry*, 79(9), 708-709. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.03.1046>
- Calabrese, J., & Khalili, Y. A. (2022). Psychosis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546579/>
- Cano, R. L. E., & Lopera, H. D. E. (2013). Introduction to T and B lymphocytes. In *Autoimmunity : From Bench to Bedside [Internet]*. El Rosario University Press.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>

- Cardno, A. G., Rijdsdijk, F. V., Sham, P. C., Murray, R. M., & McGuffin, P. (2002). A Twin Study of Genetic Relationships Between Psychotic Symptoms. *American Journal of Psychiatry*, *159*(4), 539-545. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.539>
- Cardno, A. G., Rijdsdijk, F. V., West, R. M., Gottesman, I. I., Craddock, N., Murray, R. M., & McGuffin, P. (2012). A TWIN STUDY OF SCHIZOAFFECTIVE-MANIA, SCHIZOAFFECTIVE-DEPRESSION AND OTHER PSYCHOTIC SYNDROMES. *American Journal of Medical Genetics*, *159B*(2), 172-182. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32011>
- Cavaillon, J. M. (1994). Cytokines and macrophages. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, *48*(10), 445-453. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0753-3322(94)90005-1)
- Champtiaux, N., & Changeux, J.-P. (2004). Knockout and knockin mice to investigate the role of nicotinic receptors in the central nervous system. In *Progress in Brain Research* (Vol. 145, p. 233-251). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)45016-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)45016-4)
- Chan, K., Nestor, J., Huerta, T. S., Certain, N., Moody, G., Kowal, C., Huerta, P. T., Volpe, B. T., Diamond, B., & Wollmuth, L. P. (2020). Lupus autoantibodies act as positive allosteric modulators at GluN2A-containing NMDA receptors and impair spatial memory. *Nature Communications*, *11*, 1403. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15224-w>
- Chandley, M. J., Miller, M. N., Kwasigroch, C. N., Wilson, T. D., & Miller, B. E. (2009). Increased antibodies for the alpha7 subunit of the nicotinic receptor in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *109*(1-3), 98-101. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.01.023>
- Changeux, J. P., Kasai, M., & Lee, C. Y. (1970). Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *67*(3), 1241-1247. <https://doi.org/10.1073/pnas.67.3.1241>

- Changeux, J.-P. (2020). Golden Anniversary of the Nicotinic Receptor. *Neuron*, 107(1), 14-16.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.05.026>
- Chen, X., Li, C., Smith, R. C., Xiao, Z., & Wang, J. (2011). Differential sensory gating functions between smokers and non-smokers among drug-naive first episode schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 188(3), 327-333.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.12.009>
- Cheng, Q., & Yakel, J. L. (2015). The effect of $\alpha 7$ nicotinic receptor activation on glutamatergic transmission in the hippocampus. *Biochemical Pharmacology*, 97(4), 439-444.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.07.015>
- Chernyavsky, A. I., Arredondo, J., Skok, M., & Grando, S. A. (2010). Auto/paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like U937 cells through nicotinic receptors. *International Immunopharmacology*, 10(3), 308-315.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.12.001>
- Chokhawala, K., & Stevens, L. (2022). Antipsychotic Medications. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>
- Chrestia, J. F., Bruzzone, A., Esandi, M. del C., & Bouzat, C. (2021). Tyrosine phosphorylation differentially fine-tunes ionotropic and metabotropic responses of human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(13), 5381-5395.
<https://doi.org/10.1007/s00018-021-03853-3>
- Cobb, B. A. (2020). The history of IgG glycosylation and where we are now. *Glycobiology*, 30(4), 202-213. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwz065>
- Corringer, P.-J., Poitevin, F., Prevost, M. S., Sauguet, L., Delarue, M., & Changeux, J.-P. (2012). Structure and Pharmacology of Pentameric Receptor Channels : From Bacteria to Brain. *Structure*, 20(6), 941-956. <https://doi.org/10.1016/j.str.2012.05.003>

- Costantini, T. W., Coimbra, R., Weaver, J. L., & Eliceiri, B. P. (2022a). CHRFA7A expression in mice increases resiliency after injury. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]*, 71(1), 9-11. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01519-1>
- Costantini, T. W., Coimbra, R., Weaver, J. L., & Eliceiri, B. P. (2022b). Precision targeting of the vagal anti-inflammatory pathway attenuates the systemic inflammatory response to burn injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 92(2), 323-329. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003470>
- Cullen, A. E., Holmes, S., Pollak, T. A., Blackman, G., Joyce, D. W., Kempton, M. J., Murray, R. M., McGuire, P., & Mondelli, V. (2019). Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis : A Meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 85(1), 35-48. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.016>
- Dale, H. H., Feldberg, W., & Vogt, M. (1936). Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *The Journal of Physiology*, 86(4), 353-380. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1936.sp003371>
- Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., Geis, C., Lancaster, E., Titulaer, M. J., Rosenfeld, M. R., & Graus, F. (2019). An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists : Mechanisms and models. *The Lancet Neurology*, 18(11), 1045-1057. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
- Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H., Masjuan, J., Rossi, J. E., Voloschin, A., Baehring, J. M., Shimazaki, H., Koide, R., King, D., Mason, W., Sansing, L. H., Dichter, M. A., Rosenfeld, M. R., & Lynch, D. R. (2007). Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*, 61(1), 25-36.

<https://doi.org/10.1002/ana.21050>

Dang, X., Eliceiri, B. P., Baird, A., & Costantini, T. W. (2015). CHR7A : A human-specific $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor gene shows differential responsiveness of human intestinal epithelial cells to LPS. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 29(6), 2292-2302.

<https://doi.org/10.1096/fj.14-268037>

Dani, J. A. (2015). Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Structure and Function and Response to Nicotine. *International Review of Neurobiology*, 124, 3-19.

<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2015.07.001>

Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(2), 153-160.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.09.006>

Demler, T. L. (2011). Challenging the Hypothesized Link to Season of Birth in Patients with Schizophrenia. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 8(9), 14-19.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (s. d.). DSM Library. Consulté 27 octobre

2022,

à

l'adresse

<https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>

Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., Alaedini, A., & Yolken, R. (2011). Markers of gluten sensitivity and celiac disease in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 13(1), 52-58. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00894.x>

Dickerson, F., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Vaughan, C., Khushalani, S., Schroeder, J., & Yolken, R. H. (2013). Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder

- in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 64(1), 44-50. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200143>
- Dimitrov, J. D., Planchais, C., Roumenina, L. T., Vassilev, T. L., Kaveri, S. V., & Lacroix-Desmazes, S. (2013). Antibody polyreactivity in health and disease : Statu variabilis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 191(3), 993-999. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300880>
- Dineley, K. T., Pandya, A. A., & Yakel, J. L. (2015). Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(2), 96-108. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.12.002>
- Drake, R. J., Haley, C. J., Akhtar, S., & Lewis, S. W. (2000). Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 177(6), 511-515. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.6.511>
- Drancourt, N., Etain, B., Lajnef, M., Henry, C., Raust, A., Cochet, B., Mathieu, F., Gard, S., MBailara, K., Zanouy, L., Kahn, J. P., Cohen, R. F., Wajsbrot-Elgrabli, O., Leboyer, M., Scott, J., & Bellivier, F. (2013). Duration of untreated bipolar disorder : Missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(2), 136-144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x>
- Duan, F., Zhao, S., Xia, C., Ren, Z., Yuan, N., Xie, L., Wang, L., Xiong, Y., Yu, P., Chen, Y., Tian, J., Dai, J., Lu, J., Xia, Y., Liu, X., Chen, C., & Liu, C. (2022). Changes of immune-related factors in the blood of schizophrenia and bipolar disorder patients receiving monotherapy. *Translational Psychiatry*, 12, 212. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01968-0>
- Dunleavy, C., Elsworthy, R. J., Upthegrove, R., Wood, S. J., & Aldred, S. (2022). Inflammation in first-episode psychosis : The contribution of inflammatory biomarkers to the

- emergence of negative symptoms, a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 146(1), 6-20. <https://doi.org/10.1111/acps.13416>
- Duong, S. L., & Prüss, H. (2022). Molecular disease mechanisms of human antineuronal monoclonal autoantibodies. *Trends in Molecular Medicine*, S1471-4914(22)00259-3. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.09.011>
- Eaton, W. W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C.-Y., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2006). Association of schizophrenia and autoimmune diseases : Linkage of Danish national registers. *The American Journal of Psychiatry*, 163(3), 521-528. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.521>
- Edwards, Z., & Preuss, C. V. (2022). GABA Receptor Positive Allosteric Modulators. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554443/>
- Ermakov, E. A., Melamud, M. M., Buneva, V. N., & Ivanova, S. A. (2022). Immune System Abnormalities in Schizophrenia : An Integrative View and Translational Perspectives. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 880568. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.880568>
- Exley, R., & Cragg, S. J. (2008). Presynaptic nicotinic receptors : A dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *British Journal of Pharmacology*, 153(Suppl 1), S283-S297. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707510>
- Felder, C. C., Porter, A. C., Skillman, T. L., Zhang, L., Bymaster, F. P., Nathanson, N. M., Hamilton, S. E., Gomeza, J., Wess, J., & McKinzie, D. L. (2001). Elucidating the role of muscarinic receptors in psychosis. *Life Sciences*, 68(22-23), 2605-2613. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01059-1](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01059-1)
- Fenster, C. P., Whitworth, T. L., Sheffield, E. B., Quick, M. W., & Lester, R. A. J. (1999). Upregulation of Surface $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Receptors Is Initiated by Receptor

- Desensitization after Chronic Exposure to Nicotine. *The Journal of Neuroscience*, 19(12), 4804-4814. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-12-04804.1999>
- Fond, G., Godin, O., Boyer, L., Berna, F., Andrianarisoa, M., Coulon, N., Brunel, L., Bulzacka, E., Aouizerate, B., Capdevielle, D., Chereau, I., D'Amato, T., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Leignier, S., Lançon, C., Mallet, J., Misdrahi, D., ... the FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. (2019). Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(8), 985-992. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0908-0>
- Fradley, R. L., O'Meara, G. F., Newman, R. J., Andrieux, A., Job, D., & Reynolds, D. S. (2005). STOP knockout and NMDA NR1 hypomorphic mice exhibit deficits in sensorimotor gating. *Behavioural Brain Research*, 163(2), 257-264. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.05.012>
- Fujii, T., Takada-Takatori, Y., Horiguchi, K., & Kawashima, K. (2012). Mediator regulates acetylcholine release from T cells. *Journal of Neuroimmunology*, 244(1-2), 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.12.022>
- Gan, Z., Wu, X., Chen, Z., Liao, Y., Wu, Y., He, Z., Yang, Z., & Zhang, Q. (2019). Rapid cycling bipolar disorder is associated with antithyroid antibodies, instead of thyroid dysfunction. *BMC Psychiatry*, 19(1), 378. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2354-6>
- García-Amador, M., Pacchiarotti, I., Valentí, M., Sanchez, R. F., Goikolea, J. M., & Vieta, E. (2006). Role of aripiprazole in treating mood disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 6(12), 1777-1783. <https://doi.org/10.1586/14737175.6.12.1777>

- Garrabé, J. (2013). La Classification française des troubles mentaux et la Classification internationale des maladies : Historique comparatif. *L'information psychiatrique*, *89*(4), 319-326. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8904.0319>
- Gay, C. (2013). Hétérogénéité des troubles bipolaires. *Figures de la psychanalyse*, *26*(2), 109-123. <https://doi.org/10.3917/fp.026.0109>
- Gilhus, N. E. (2016). Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine*, *375*(26), 2570-2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678>
- Giniatullin, R., Nistri, A., & Yakel, J. L. (2005). Desensitization of nicotinic ACh receptors : Shaping cholinergic signaling. *Trends in Neurosciences*, *28*(7), 371-378. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.04.009>
- Glausier, J. R., & Lewis, D. A. (2013). Dendritic Spine Pathology in Schizophrenia. *Neuroscience*, *251*, 90-107. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.044>
- Goldsmith, D. R., Haroon, E., Miller, A. H., Strauss, G. P., Buckley, P. F., & Miller, B. J. (2018). TNF- α and IL-6 are Associated with the Deficit Syndrome and Negative Symptoms in Patients with Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia research*, *199*, 281-284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.048>
- Gong, Z., Gao, X., Li, Y., Zou, J., Lun, J., Chen, J., Zhou, C., He, X., & Cao, H. (2022). Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Antagonists Prevent Meningitic Escherichia coli-Induced Blood-Brain Barrier Disruptions by Targeting the CISH/JAK2/STAT5b Axis. *Biomedicines*, *10*(10), 2358. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102358>
- Grønlien, J. H., Håkerud, M., Ween, H., Thorin-Hagene, K., Briggs, C. A., Gopalakrishnan, M., & Malysz, J. (2007). Distinct Profiles of α 7 nAChR Positive Allosteric Modulation Revealed by Structurally Diverse Chemotypes. *Molecular Pharmacology*, *72*(3), 715-724. <https://doi.org/10.1124/mol.107.035410>

- Haddad, F. L., Lu, L., Baines, K. J., & Schmid, S. (2020). Sensory filtering disruption caused by poly I:C - Timing of exposure and other experimental considerations. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, *9*, 100156. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100156>
- Hajós, M., Hurst, R. S., Hoffmann, W. E., Krause, M., Wall, T. M., Higdon, N. R., & Groppi, V. E. (2005). The Selective $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide Hydrochloride] Enhances GABAergic Synaptic Activity in Brain Slices and Restores Auditory Gating Deficits in Anesthetized Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *312*(3), 1213-1222. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.076968>
- Halene, T. B., Ehrlichman, R. S., Liang, Y., Christian, E. P., Jonak, G. J., Gur, T. L., Blendy, J. A., Dow, H. C., Brodtkin, E. S., Schneider, F., Gur, R. C., & Siegel, S. J. (2009). Assessment of NMDA receptor NR1 subunit hypofunction in mice as a model for schizophrenia. *Genes, Brain, and Behavior*, *8*(7), 661-675. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00504.x>
- Hany, M., Rehman, B., Azhar, Y., & Chapman, J. (2022). Schizophrenia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
- Hara, M., Martinez-Hernandez, E., Ariño, H., Armangué, T., Spatola, M., Petit-Pedrol, M., Saiz, A., Rosenfeld, M. R., Graus, F., & Dalmau, J. (2018). Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology*, *90*(16), e1386-e1394. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000005329>
- Health, B. P. G. L. and R. C. of P. and C. (2004). John Newport Langley and drug receptor theory. *Archives of Disease in Childhood*, *89*(10), 933-933.
- Hoffmann, C., Stevens, J., Zong, S., van Kruining, D., Saxena, A., Küçükali, C. İ., Tüzün, E., Yalçinkaya, N., De Hert, M., González-Vioque, E., Arango, C., Lindstrom, J., De Baets, M. H., Rutten, B. P. F., van Os, J., Molenaar, P., Losen, M., & Martinez-Martinez, P. (2018).

- Alpha7 acetylcholine receptor autoantibodies are rare in sera of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder. *PloS One*, 13(12), e0208412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208412>
- Horiuchi, Y., Kimura, R., Kato, N., Fujii, T., Seki, M., Endo, T., Kato, T., & Kawashima, K. (2003). Evolutional study on acetylcholine expression. *Life Sciences*, 72(15), 1745-1756. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)02478-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)02478-5)
- Hukkanen, J., Jacob, P., Peng, M., Dempsey, D., & Benowitz, N. L. (2011). Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(5), 836-838. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04023.x>
- Huston, J. M., Ochani, M., Rosas-Ballina, M., Liao, H., Ochani, K., Pavlov, V. A., Gallowitsch-Puerta, M., Ashok, M., Czura, C. J., Foxwell, B., Tracey, K. J., & Ulloa, L. (2006). Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *The Journal of Experimental Medicine*, 203(7), 1623-1628. <https://doi.org/10.1084/jem.20052362>
- Icick, R., Forget, B., Cloëz-Tayarani, I., Pons, S., Maskos, U., & Besson, M. (2020). Genetic susceptibility to nicotine addiction : Advances and shortcomings in our understanding of the CHRNA5/A3/B4 gene cluster contribution. *Neuropharmacology*, 177, 108234. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108234>
- Ismail, Z., Creese, B., Aarsland, D., Kales, H. C., Lyketsos, C. G., Sweet, R. A., & Ballard, C. (2022). Psychosis in Alzheimer disease—Mechanisms, genetics and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Neurology*, 18(3), Art. 3. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00597-3>
- Itier, V., & Bertrand, D. (2001). Neuronal nicotinic receptors : From protein structure to function. *FEBS Letters*, 504(3), 118-125. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)02702-8](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)02702-8)

- Jackson, A. J., & Miller, B. J. (2020). Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 142(1), 18-26. <https://doi.org/10.1111/acps.13140>
- Javitt, D. C. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 47(1), 4-16.
- Jeppesen, R., & Benros, M. E. (2019). Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00131>
- Jézéquel, J., Johansson, E. M., Dupuis, J. P., Rogemond, V., Gréa, H., Kellermayer, B., Hamdani, N., Le Guen, E., Rabu, C., Lepleux, M., Spatola, M., Mathias, E., Bouchet, D., Ramsey, A. J., Yolken, R. H., Tamouza, R., Dalmau, J., Honnorat, J., Leboyer, M., & Groc, L. (2017). Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients. *Nature Communications*, 8(1), 1791. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01700-3>
- Jézéquel, J., Johansson, E. M., Leboyer, M., & Groc, L. (2018). Pathogenicity of Antibodies against NMDA Receptor : Molecular Insights into Autoimmune Psychosis. *Trends in Neurosciences*, 41(8), 502-511. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.05.002>
- Jézéquel, J., Rogemond, V., Pollak, T., Lepleux, M., Jacobson, L., Gréa, H., Iyegbe, C., Kahn, R., McGuire, P., Vincent, A., Honnorat, J., Leboyer, M., & Groc, L. (2017). Cell- and Single Molecule-Based Methods to Detect Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Autoantibodies in Patients With First-Episode Psychosis From the OPTiMiSE Project. *Biological Psychiatry*, 82(10), 766-772. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.015>
- Jones, A. L., Mowry, B. J., McLean, D. E., Mantzioris, B. X., Pender, M. P., & Greer, J. M. (2014). Elevated levels of autoantibodies targeting the M1 muscarinic acetylcholine receptor and neurofilament medium in sera from subgroups of patients with schizophrenia.

Journal of Neuroimmunology, 269(1), 68-75.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.02.008>

Kaiko, G. E., Horvat, J. C., Beagley, K. W., & Hansbro, P. M. (2008). Immunological decision-making : How does the immune system decide to mount a helper T-cell response?

Immunology, 123(3), 326-338. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02719.x>

Kalamida, D., Poulas, K., Avramopoulou, V., Fostieri, E., Lagoumintzis, G., Lazaridis, K., Sideri, A., Zouridakis, M., & Tzartos, S. J. (2007). Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *The FEBS Journal*, 274(15), 3799-3845. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.05935.x>

Kalashnyk, O., Lykhmus, O., Oliinyk, O., Komisarenko, S., & Skok, M. (2014). A7 Nicotinic acetylcholine receptor-specific antibody stimulates interleukin-6 production in human astrocytes through p38-dependent pathway. *International Immunopharmacology*, 23(2), 475-479. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.09.022>

Kantrowitz, J. T., Javitt, D. C., Freedman, R., Sehatpour, P., Kegeles, L. S., Carlson, M., Sobeih, T., Wall, M. M., Choo, T.-H., Vail, B., Grinband, J., & Lieberman, J. A. (2020). Double blind, two dose, randomized, placebo-controlled, cross-over clinical trial of the positive allosteric modulator at the alpha7 nicotinic cholinergic receptor AVL-3288 in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*, 45(8), Art. 8. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0628-9>

Kasanin, J. (1933). The acute schizoaffective psychoses. *American Journal of Psychiatry*, 90(1), 97-126. <https://doi.org/10.1176/ajp.90.1.97>

Kem, W. R., Olincy, A., Johnson, L., Harris, J., Wagner, B. D., Buchanan, R. W., Christians, U., & Freedman, R. (2018). Pharmacokinetic Limitations on Effects of an Alpha7-Nicotinic Receptor Agonist in Schizophrenia : Randomized Trial with an Extended-Release

- Formulation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(3), 583-589. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.182>
- Kim, Y.-K., Myint, A.-M., Lee, B.-H., Han, C.-S., Lee, H.-J., Kim, D.-J., & Leonard, B. E. (2004). Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28(7), 1129-1134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.05.047>
- King, J. R., & Kabbani, N. (2016). Alpha 7 nicotinic receptor coupling to heterotrimeric G proteins modulates RhoA activation, cytoskeletal motility, and structural growth. *Journal of Neurochemistry*, 138(4), 532-545. <https://doi.org/10.1111/jnc.13660>
- King, J. R., & Kabbani, N. (2018). Alpha 7 nicotinic receptors attenuate neurite development through calcium activation of calpain at the growth cone. *PloS One*, 13(5), e0197247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197247>
- King, J. R., Nordman, J. C., Bridges, S. P., Lin, M.-K., & Kabbani, N. (2015). Identification and Characterization of a G Protein-binding Cluster in $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(33), 20060-20070. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.647040>
- Koneczny, I., & Herbst, R. (2019). Myasthenia Gravis : Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells*, 8(7), 671. <https://doi.org/10.3390/cells8070671>
- Kong, W., Kang, K., Gao, Y., Liu, H., Meng, X., Cao, Y., Yang, S., Liu, W., Zhang, J., Yu, K., & Zhao, M. (2018). GTS-21 Protected Against LPS-Induced Sepsis Myocardial Injury in Mice Through $\alpha 7$ nAChR. *Inflammation*, 41(3), 1073-1083. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0759-x>

- Koukouli, F., & Changeux, J.-P. (2020). Do Nicotinic Receptors Modulate High-Order Cognitive Processing? *Trends in Neurosciences*, 43(8), 550-564. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.06.001>
- Koval, L., Lykhmus, O., Kalashnyk, O., Bachinskaya, N., Kravtsova, G., Soldatkina, M., Zouridakis, M., Stergiou, C., Tzartos, S., Tsetlin, V., Komisarenko, S., & Skok, M. (2011). The presence and origin of autoantibodies against $\alpha 4$ and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the human blood : Possible relevance to Alzheimer's pathology. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 25(4), 747-761. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101845>
- Kozłowska, E., Żelechowska, P., Wysokiński, A., Rasmus, P., Łucka, A., & Brzezińska-Błaszczak, E. (2019). In vitro cytokine synthesis in unstimulated and mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells from individuals with schizophrenia. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 67(7), 1053-1060. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000964>
- Kruse, A. C., Kobilka, B. K., Gautam, D., Sexton, P. M., Christopoulos, A., & Wess, J. (2014). Muscarinic acetylcholine receptors : Novel opportunities for drug development. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 13(7), 549-560. <https://doi.org/10.1038/nrd4295>
- Kunii, Y., Zhang, W., Xu, Q., Hyde, T. M., McFadden, W., Shin, J. H., Deep-Soboslay, A., Ye, T., Li, C., Kleinman, J. E., Wang, K. H., & Lipska, B. K. (2015). CHRNA7 and CHRFAM7A mRNAs : Co-localized and their expression levels altered in the postmortem dorsolateral prefrontal cortex in major psychiatric disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 172(11), 1122-1130. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14080978>
- Kyle, R. A., & Shampo, M. A. (1979). Otto Loewi (1873—1961). *JAMA*, 241(5), 463. <https://doi.org/10.1001/jama.241.5.463>

- Ladépêche, L., Planagumà, J., Thakur, S., Suárez, I., Hara, M., Borbely, J. S., Sandoval, A., Laparra-Cuervo, L., Dalmau, J., & Lakadamyali, M. (2018). NMDA Receptor Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis Cause a Subunit-Specific Nanoscale Redistribution of NMDA Receptors. *Cell Reports*, 23(13), 3759-3768. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.096>
- Langley, J. N. (1908). On the contraction of muscle, chiefly in relation to the presence of « receptive » substances : Part II. *The Journal of Physiology*, 37(3), 165-212. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1908.sp001265>
- Lapa, A. J., Albuquerque, E. X., & Daly, J. (1974). An electrophysiological study of the effects of d-tubocurarine, atropine, and α -bungarotoxin on the cholinergic receptor in innervated and chronically denervated mammalian skeletal muscles. *Experimental Neurology*, 43(2), 375-398. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(74\)90179-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(74)90179-4)
- Lasala, M., Corradi, J., Bruzzone, A., Esandi, M. del C., & Bouzat, C. (2018). A human-specific, truncated $\alpha 7$ nicotinic receptor subunit assembles with full-length $\alpha 7$ and forms functional receptors with different stoichiometries. *The Journal of Biological Chemistry*, 293(27), 10707-10717. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001698>
- Leboyer, M., Oliveira, J., Tamouza, R., & Groc, L. (2016). Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? *Psychopharmacology*, 233(9), 1651-1660. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4266-1>
- Lesh, T. A., Careaga, M., Rose, D. R., McAllister, A. K., Van de Water, J., Carter, C. S., & Ashwood, P. (2018). Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder : Relationships to brain structure and symptoms. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1197-2>

- Levin, E. D., Bettgowda, C., Blosser, J., & Gordon, J. (1999). AR-R17779, and alpha7 nicotinic agonist, improves learning and memory in rats. *Behavioural Pharmacology*, *10*(6-7), 675-680. <https://doi.org/10.1097/00008877-199911000-00014>
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families : A population-based study. *Lancet (London, England)*, *373*(9659), 234-239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Lin, C., Chen, K., Yu, J., Feng, W., Fu, W., Yang, F., Zhang, X., & Chen, D. (2021). Relationship between TNF- α levels and psychiatric symptoms in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia before and after risperidone treatment and in chronic patients. *BMC Psychiatry*, *21*, 561. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03569-5>
- Lindstrom, J. M., Seybold, M. E., Lennon, V. A., Whittingham, S., & Duane, D. D. (1976). Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*, *26*(11), 1054-1059. <https://doi.org/10.1212/wnl.26.11.1054>
- Liu, Y., Tu, Z., Zhang, X., Du, K., Xie, Z., & Lin, Z. (2022). Pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus : A review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *10*, 998328. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.998328>
- Lizano, P., Lutz, O., Xu, Y., Rubin, L. H., Paskowitz, L., Lee, A. M., Eum, S., Keedy, S. K., Hill, S. K., Reilly, J. L., Wu, B., Tamminga, C. A., Clementz, B. A., Pearlson, G. D., Gershon, E. S., Keshavan, M. S., Sweeney, J. A., & Bishop, J. R. (2021). Multivariate relationships between peripheral inflammatory marker subtypes and cognitive and brain structural measures in psychosis. *Molecular Psychiatry*, *26*(7), 3430-3443. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00914-0>

- Llorca, P.-M. (2007). Schizophrénie et prévention. *VST - Vie sociale et traitements*, 94(2), 47-52.
<https://doi.org/10.3917/vst.094.0047>
- Luo, J., Taylor, P., Losen, M., de Baets, M. H., Shelton, G. D., & Lindstrom, J. (2009). Main Immunogenic Region Structure Promotes Binding of Conformation-Dependent Myasthenia Gravis Autoantibodies, Nicotinic Acetylcholine Receptor Conformation Maturation, and Agonist Sensitivity. *The Journal of Neuroscience*, 29(44), 13898-13908.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2833-09.2009>
- MAEHLE, A.-H. (2004). "Receptive Substances" : John Newport Langley (1852–1925) and his Path to a Receptor Theory of Drug Action. *Medical History*, 48(2), 153-174.
- Maehle, A.-H. (2009). A binding question : The evolution of the receptor concept. *Endeavour*, 33(4), 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.endeavour.2009.09.001>
- Maino, K., Gruber, R., Riedel, M., Seitz, N., Schwarz, M., & Müller, N. (2007). T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment. *Psychiatry Research*, 152(2-3), 173-180.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.06.004>
- Marneros, A. (2001). Expanding the group of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 62(1-2), 39-44. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00349-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00349-9)
- Martin, L. F., Leonard, S., Hall, M.-H., Tregellas, J. R., Freedman, R., & Olincy, A. (2007). Sensory Gating and Alpha-7 Nicotinic Receptor Gene Allelic Variants in Schizoaffective Disorder, Bipolar Type. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(5), 611-614. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30470>

- Martínez, A. L., Brea, J., Rico, S., de Los Frailes, M. T., & Loza, M. I. (2021). Cognitive Deficit in Schizophrenia : From Etiology to Novel Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9905. <https://doi.org/10.3390/ijms22189905>
- Mashimo, M., Komori, M., Matsui, Y. Y., Murase, M. X., Fujii, T., Takeshima, S., Okuyama, H., Ono, S., Moriwaki, Y., Misawa, H., & Kawashima, K. (2019). Distinct Roles of $\alpha 7$ nAChRs in Antigen-Presenting Cells and CD4+ T Cells in the Regulation of T Cell Differentiation. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01102>
- Mason, B. L., Brown, E. S., & Croarkin, P. E. (2016). Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. *Behavioral Sciences*, 6(3), 14. <https://doi.org/10.3390/bs6030014>
- Matta, J. A., Gu, S., Davini, W. B., & Bredt, D. S. (2021). Nicotinic acetylcholine receptor redux : Discovery of accessories opens therapeutic vistas. *Science*, 373(6556), eabg6539. <https://doi.org/10.1126/science.abg6539>
- Matthews, A. J., Zheng, S., DiMenna, L. J., & Chaudhuri, J. (2014). Regulation of Immunoglobulin Class-Switch Recombination : Choreography of Noncoding Transcription, Targeted DNA Deamination, and Long-Range DNA Repair. *Advances in immunology*, 122, 1-57. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800267-4.00001-8>
- Maximo, J. O., Nelson, E. A., Armstrong, W. P., Kraguljac, N. V., & Lahti, A. C. (2020). Duration of Untreated Psychosis Correlates With Brain Connectivity and Morphology in Medication-Naïve Patients With First-Episode Psychosis. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5(2), 231-238. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.10.014>
- McKeon, A., Lennon, V. A., Lachance, D. H., Fealey, R. D., & Pittock, S. J. (2009). Ganglionic Acetylcholine Receptor Autoantibody. *Archives of neurology*, 66(6), 735-741. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.78>

- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Mora, M. E. M., Browne, M. O., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of general psychiatry*, *68*(3), 241-251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia : Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*, *70*(7), 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Miyazawa, A., Fujiyoshi, Y., & Unwin, N. (2003). Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature*, *423*(6943), 949-955. <https://doi.org/10.1038/nature01748>
- Mizrachi, T., Vaknin-Dembinsky, A., Brenner, T., & Treinin, M. (2021). Neuroinflammation Modulation via $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor and Its Chaperone, RIC-3. *Molecules*, *26*(20), 6139. <https://doi.org/10.3390/molecules26206139>
- Mohn, A. R., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G., & Koller, B. H. (1999). Mice with Reduced NMDA Receptor Expression Display Behaviors Related to Schizophrenia. *Cell*, *98*(4), 427-436. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81972-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81972-8)
- Monod, J., Wyman, J., & Changeux, J.-P. (1965). On the nature of allosteric transitions : A plausible model. *Journal of Molecular Biology*, *12*(1), 88-118. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(65\)80285-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(65)80285-6)
- Monroe, J. M., Buckley, P. F., & Miller, B. J. (2015). Meta-Analysis of Anti-Toxoplasma gondii IgM Antibodies in Acute Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(4), 989-998. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu159>

- Mortensen, P. B., Pedersen, M. G., & Pedersen, C. B. (2010). Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark : Which mental disorders are relevant? *Psychological Medicine*, *40*(2), 201-210. <https://doi.org/10.1017/S0033291709990419>
- Mukherjee, S., Mahadik, S. P., Korenovsky, A., Laev, H., Schnur, D. B., & Reddy, R. (1994). Serum antibodies to nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, *12*(2), 131-136. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)90070-1](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)90070-1)
- Müller, N. (2019). COX-2 Inhibitors, Aspirin, and Other Potential Anti-Inflammatory Treatments for Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 375. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00375>
- Muñiz-Castrillo, S., Vogrig, A., & Honnorat, J. (2020). Associations between HLA and autoimmune neurological diseases with autoantibodies. *Autoimmunity Highlights*, *11*(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s13317-019-0124-6>
- Nassar, A., & Azab, A. N. (2014). Effects of Lithium on Inflammation. *ACS Chemical Neuroscience*, *5*(6), 451-458. <https://doi.org/10.1021/cn500038f>
- Neri, M., Bonassi, S., & Russo, P. (2012). Genetic variations in CHRNA7 or CHRFAM7 and susceptibility to dementia. *Current Drug Targets*, *13*(5), 636-643. <https://doi.org/10.2174/138945012800398928>
- Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, *60*(3), 275-301. <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>
- North, W. G., Liu, F., Tian, R., Abbasi, H., & Akerman, B. (2015). NMDA receptors are expressed in human ovarian cancer tissues and human ovarian cancer cell lines. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, *7*, 111-117. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S90367>

- Nullens, S., Staessens, M., Peleman, C., Schrijvers, D. M., Malhotra-Kumar, S., Francque, S., Matteoli, G., Boeckstaens, G. E., De Man, J. G., & De Winter, B. Y. (2016). EFFECT OF GTS-21, AN ALPHA7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR AGONIST, ON CLP-INDUCED INFLAMMATORY, GASTROINTESTINAL MOTILITY, AND COLONIC PERMEABILITY CHANGES IN MICE. *Shock (Augusta, Ga.)*, 45(4), 450-459. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000519>
- O'Donovan, C., & Alda, M. (2020). Depression Preceding Diagnosis of Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 500. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00500>
- Oliveira, J., Kazma, R., Le Floch, E., Bennabi, M., Hamdani, N., Bengoufa, D., Dahoun, M., Manier, C., Bellivier, F., Krishnamoorthy, R., Deleuze, J.-F., Yolken, R., Leboyer, M., & Tamouza, R. (2016). Toxoplasma gondii exposure may modulate the influence of TLR2 genetic variation on bipolar disorder : A gene–environment interaction study. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0052-6>
- Papke, R. L., Stokes, C., Damaj, M. I., Thakur, G. A., Manther, K., Treinin, M., Bagdas, D., Kulkarni, A. R., & Horenstein, N. A. (2018). Persistent activation of $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors associated with stable induction of different desensitized states. *British Journal of Pharmacology*, 175(11), 1838-1854. <https://doi.org/10.1111/bph.13851>
- Parada, E., Egea, J., Romero, A., del Barrio, L., García, A. G., & López, M. G. (2010). Poststress treatment with PNU282987 can rescue SH-SY5Y cells undergoing apoptosis via $\alpha 7$ nicotinic receptors linked to a Jak2/Akt/HO-1 signaling pathway. *Free Radical Biology & Medicine*, 49(11), 1815-1821. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.017>
- Pavlov, V. A., Ochani, M., Gallowitsch-Puerta, M., Ochani, K., Huston, J. M., Czura, C. J., Al-Abed, Y., & Tracey, K. J. (2006). Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proceedings of the National Academy of*

Sciences of the United States of America, 103(13), 5219-5223.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0600506103>

Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., & Lönnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population.

Archives of General Psychiatry, 64(1), 19-28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>

Pérez-Domínguez, M., Ávila-Muñoz, E., Domínguez-Rivas, E., & Zepeda, A. (2019). The detrimental effects of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation on adult hippocampal neurogenesis depend on the duration of the pro-inflammatory response.

Neural Regeneration Research, 14(5), 817-825. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.249229>

Perl, O., Strous, R. D., Dranikov, A., Chen, R., & Fuchs, S. (2006). Low Levels of $\alpha 7$ -Nicotinic Acetylcholine Receptor mRNA on Peripheral Blood Lymphocytes in Schizophrenia and Its Association with Illness Severity. *Neuropsychobiology*, 53(2), 88-93.

<https://doi.org/10.1159/000091725>

Perry, D. C., Dávila-García, M. I., Stockmeier, C. A., & Kellar, K. J. (1999). Increased Nicotinic Receptors in Brains from Smokers : Membrane Binding and Autoradiography Studies.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 289(3), 1545-1552.

Peyton, L., Oliveros, A., Tufvesson-Alm, M., Schwieler, L., Starski, P., Engberg, G., Erhardt, S., & Choi, D.-S. (2019). Lipopolysaccharide Increases Cortical Kynurenic Acid and Deficits in

Reference Memory in Mice. *International Journal of Tryptophan Research : IJTR*, 12, 1178646919891169. <https://doi.org/10.1177/1178646919891169>

Picciotto, M. R., Addy, N. A., Mineur, Y. S., & Brunzell, D. H. (2008). It is not “either/or” :

Activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to

- behaviors related to nicotine addiction and mood. *Progress in Neurobiology*, 84(4), 329-342. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.12.005>
- Pichot, P. (1995). The birth of the bipolar disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 10(1), 1-10. [https://doi.org/10.1016/0767-399X\(96\)80069-1](https://doi.org/10.1016/0767-399X(96)80069-1)
- Piovesana, R., Salazar Intriago, M. S., Dini, L., & Tata, A. M. (2021). Cholinergic Modulation of Neuroinflammation : Focus on $\alpha 7$ Nicotinic Receptor. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4912. <https://doi.org/10.3390/ijms22094912>
- Pollak, T. A., McCormack, R., Peakman, M., Nicholson, T. R., & David, A. S. (2014). Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [corrected] antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses : A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(12), 2475-2487. <https://doi.org/10.1017/S003329171300295X>
- Prandovszky, E., Gaskell, E., Martin, H., Dubey, J. P., Webster, J. P., & McConkey, G. A. (2011). The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS One*, 6(9), e23866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023866>
- Prüss, H. (2021). Autoantibodies in neurological disease. *Nature Reviews. Immunology*, 21(12), 798-813. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00543-w>
- PSYCHOSE (psychanalyse), *Le concept de psychose—Encyclopædia Universalis*. (s. d.). Consulté 14 novembre 2022, à l'adresse <https://www.universalis.fr/encyclopedie/psychose-psychanalyse/1-le-concept-de-psychose/>
- Pull, C. B. (2014). DSM-5 et CIM-11. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 172(8), 677-680. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2014.08.016>

- Rahman, Md. M., Teng, J., Worrell, B. T., Noviello, C. M., Lee, M., Karlin, A., Stowell, M. H. B., & Hibbs, R. E. (2020). Structure of the Native Muscle-type Nicotinic Receptor and Inhibition by Snake Venom Toxins. *Neuron*, *106*(6), 952-962.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.03.012>
- Ramachandraiah, C. T., Subramaniam, N., & Tancer, M. (2009). The story of antipsychotics : Past and present. *Indian Journal of Psychiatry*, *51*(4), 324-326. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.58304>
- Ramachandran Nair, L., & Liu, X. (2019). Targeting the $\alpha 4\beta 2$ - and $\alpha 7$ -Subtypes of Nicotinic Acetylcholine Receptors for Smoking Cessation Medication Development. *Journal of addiction research & therapy*, *10*(2), 381.
- Rambaud, V., Marzo, A., & Chaumette, B. (2022). Oxidative Stress and Emergence of Psychosis. *Antioxidants*, *11*(10), 1870. <https://doi.org/10.3390/antiox11101870>
- Ramos-Martínez, I. E., Rodríguez, M. C., Cerbón, M., Ramos-Martínez, J. C., & Ramos-Martínez, E. G. (2021). Role of the Cholinergic Anti-Inflammatory Reflex in Central Nervous System Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(24), 13427. <https://doi.org/10.3390/ijms222413427>
- Reale, M., Costantini, E., & Greig, N. H. (2021). Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic : Potential Implications for Treatment. *Frontiers in Psychiatry*, *12*. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2021.536257>
- Reale, M., Patruno, A., De Lutiis, M. A., Pesce, M., Felaco, M., Di Giannantonio, M., Di Nicola, M., & Grilli, A. (2011). Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neuroscience*, *12*, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-13>

- Remington, G., Foussias, G., Fervaha, G., Agid, O., Takeuchi, H., Lee, J., & Hahn, M. (2016). Treating Negative Symptoms in Schizophrenia : An Update. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 3, 133-150. <https://doi.org/10.1007/s40501-016-0075-8>
- Richtand, N. M., Ahlbrand, R., Horn, P., Tambyraja, R., Grainger, M., Bronson, S. L., & McNamara, R. K. (2012). Fluoxetine and aripiprazole treatment following prenatal immune activation exert longstanding effects on rat locomotor response. *Physiology & Behavior*, 106(2), 171-177. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.02.004>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T., Farh, K.-H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*, 511(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Rosas-Ballina, M., Goldstein, R. S., Gallowitsch-Puerta, M., Yang, L., Valdés-Ferrer, S. I., Patel, N. B., Chavan, S., Al-Abed, Y., Yang, H., & Tracey, K. J. (2009). The selective alpha7 agonist GTS-21 attenuates cytokine production in human whole blood and human monocytes activated by ligands for TLR2, TLR3, TLR4, TLR9, and RAGE. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 15(7-8), 195-202. <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00039>
- Sagud, M., Mihaljević-Peles, A., Mück-Seler, D., Pivac, N., Vuksan-Cusa, B., Brataljenović, T., & Jakovljević, M. (2009). Smoking and schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 21(3), 371-375.
- Saleh, A., King, M., Hamilton, J., Pigott, T., Elkhatib, R., Shah, A., & Selek, S. (2021). Birth Seasonality of Schizophrenia and Bipolar Disorder? A Review of Inpatient Records. *Journal of Affective Disorders*, 287, 15-18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.002>

- Sanches, M., Bauer, I. E., Galvez, J. F., Zunta-Soares, G. B., & Soares, J. C. (2015). The Management of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder : Current Status and Perspectives. *American journal of therapeutics*, 22(6), 477-486. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000120>
- Schou, M., Sæther, S. G., Borowski, K., Teegen, B., Kondziella, D., Stoecker, W., Vaaler, A., & Reitan, S. K. (2016). Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care. *Psychological Medicine*, 46(16), 3303-3313. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002038>
- Schwieler, L., Larsson, M. K., Skogh, E., Kegel, M. E., Orhan, F., Abdelmoaty, S., Finn, A., Bhat, M., Samuelsson, M., Lundberg, K., Dahl, M.-L., Sellgren, C., Schuppe-Koistinen, I., Svensson, C. I., Erhardt, S., & Engberg, G. (2015). Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia—Significance for activation of the kynurenine pathway. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 40(2), 126-133. <https://doi.org/10.1503/jpn.140126>
- Severance, E. G., Gressitt, K. L., Yang, S., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Vaughan, C., Khushalani, S., Alaedini, A., Dickerson, F. B., & Yolken, R. H. (2014). Seroreactive marker for inflammatory bowel disease and associations with antibodies to dietary proteins in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 16(3), 230-240. <https://doi.org/10.1111/bdi.12159>
- Shen, W. W. (1999). A history of antipsychotic drug development. *Comprehensive Psychiatry*, 40(6), 407-414. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(99\)90082-2](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(99)90082-2)
- Silva, A., Maduwage, K., Sedgwick, M., Pilapitiya, S., Weerawansa, P., Dahanayaka, N. J., Buckley, N. A., Johnston, C., Siribaddana, S., & Isbister, G. K. (2016). Neuromuscular Effects of Common Krait (*Bungarus caeruleus*) Envenoming in Sri Lanka. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(2), e0004368. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004368>

- Sinkus, M. L., Graw, S., Freedman, R., Ross, R. G., Lester, H. A., & Leonard, S. (2015). The Human CHRNA7 and CHRFAM7A Genes : A Review of the Genetics, Regulation, and Function. *Neuropharmacology*, 96(0), 274-288. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.02.006>
- Sisco, F., & Peretti, C. S. (2000). *D Eugène Bleuler à Emile Kraepelin : Historique de la nosographie des schizophrénies*. 5.
- Smith, S. E. P., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K., & Patterson, P. H. (2007). Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6. *Journal of Neuroscience*, 27(40), 10695-10702. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007>
- Soler-Alfonso, C., Carvalho, C. M. B., Ge, J., Roney, E. K., Bader, P. I., Kolodziejska, K. E., Miller, R. M., Lupski, J. R., Stankiewicz, P., Cheung, S. W., Bi, W., & Schaaf, C. P. (2014). CHRNA7 triplication associated with cognitive impairment and neuropsychiatric phenotypes in a three-generation pedigree. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 22(9), 1071-1076. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.302>
- Sönmez, N., Romm, K. L., Andreassen, O. A., Melle, I., & Røssberg, J. I. (2013). Depressive symptoms in first episode psychosis : A one-year follow-up study. *BMC Psychiatry*, 13(1), 106. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-106>
- Sotelo, C. (2020). The History of the Synapse. *Anatomical Record (Hoboken, N.J.: 2007)*, 303(5), 1252-1279. <https://doi.org/10.1002/ar.24392>
- Stangeland, H., Orgeta, V., & Bell, V. (2018). Poststroke psychosis : A systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(8), 879-885. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317327>

Steiner, J., Jacobs, R., Panteli, B., Brauner, M., Schiltz, K., Bahn, S., Herberth, M., Westphal, S., Gos, T., Walter, M., Bernstein, H.-G., Myint, A. M., & Bogerts, B. (2010). Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(7), 509-518. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0098-x>

Stevens, K. E., Zheng, L., Floyd, K. L., & Stitzel, J. A. (2015). Maximizing the effect of an $\alpha 7$ nicotinic receptor PAM in a mouse model of schizophrenia-like sensory inhibition deficits. *Brain Research*, 1611, 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.044>

Taly, A., Corringer, P.-J., Guedin, D., Lestage, P., & Changeux, J.-P. (2009). Nicotinic receptors : Allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 8(9), 733-750. <https://doi.org/10.1038/nrd2927>

Tamouza, R., Meyer, U., Foiselle, M., Richard, J.-R., Wu, C.-L., Boukouaci, W., Le Corvoisier, P., Barrau, C., Lucas, A., Perron, H., & Leboyer, M. (2021). Identification of inflammatory subgroups of schizophrenia and bipolar disorder patients with HERV-W ENV antigenemia by unsupervised cluster analysis. *Translational Psychiatry*, 11(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01499-0>

Tarasenko, O., Voytenko, S., Koval, L., Lykhmus, O., Kalashnyk, O., & Skok, M. (2020). Unusual properties of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ion channels in B lymphocyte-derived SP-2/0 cells. *International Immunopharmacology*, 82, 106373. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106373>

The Origin of the Concept of Psychosis : Canstatt 1841 - ProQuest. (s. d.). Consulté 28 octobre 2022, à l'adresse <https://www.proquest.com/openview/726d34324ba076c2b1863953bc28a35d/1?pq-origsite=gscholar&cbl=24790>

- Theorell, J., Ramberger, M., Harrison, R., Mgbachi, V., Jacobson, L., Waters, P., Erhardt, S., Sellgren, C. M., Cervenka, S., Piehl, F., & Irani, S. R. (2021). Screening for pathogenic neuronal autoantibodies in serum and CSF of patients with first-episode psychosis. *Translational Psychiatry, 11*(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01701-3>
- Thomsen, M. S., El-Sayed, M., & Mikkelsen, J. D. (2011). Differential Immediate and Sustained Memory Enhancing Effects of Alpha7 Nicotinic Receptor Agonists and Allosteric Modulators in Rats. *PLOS ONE, 6*(11), e27014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027014>
- Thomsen, M. S., & Mikkelsen, J. D. (2012a). Type I and II positive allosteric modulators differentially modulate agonist-induced up-regulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Journal of Neurochemistry, 123*(1), 73-83. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07876.x>
- Thomsen, M. S., & Mikkelsen, J. D. (2012b). The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ligands methyllycaconitine, NS6740 and GTS-21 reduce lipopolysaccharide-induced TNF- α release from microglia. *Journal of Neuroimmunology, 251*(1), 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.07.006>
- Titus, D. J., Johnstone, T., Johnson, N. H., London, S. H., Chapalamadugu, M., Hogenkamp, D., Gee, K. W., & Atkins, C. M. (2019). Positive allosteric modulation of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor as a treatment for cognitive deficits after traumatic brain injury. *PloS One, 14*(10), e0223180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223180>
- Todman, D. (2008). Henry Dale and the discovery of chemical synaptic transmission. *European Neurology, 60*(3), 162-164. <https://doi.org/10.1159/000145336>
- Tzartos, S. J., & Changeux, J. P. (1983). High affinity binding of alpha-bungarotoxin to the purified alpha-subunit and to its 27,000-dalton proteolytic peptide from Torpedo

- marmorata acetylcholine receptor. Requirement for sodium dodecyl sulfate. *The EMBO Journal*, 2(3), 381-387. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1983.tb01434.x>
- Uno, Y., & Coyle, J. T. (2019). Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(5), 204-215. <https://doi.org/10.1111/pcn.12823>
- van Kampen, M., Selbach, K., Schneider, R., Schiegel, E., Boess, F., & Schreiber, R. (2004). AR-R 17779 improves social recognition in rats by activation of nicotinic $\alpha 7$ receptors. *Psychopharmacology*, 172(4), 375-383. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1668-7>
- Villa, C., Colombo, G., Meneghini, S., Gotti, C., Moretti, M., Ferini-Strambi, L., Chisci, E., Giovannoni, R., Becchetti, A., & Combi, R. (2019). CHRNA2 and Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy : Identification and Characterization of a Novel Loss of Function Mutation. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 17. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00017>
- Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J., & Tracey, K. J. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 421(6921), 384-388. <https://doi.org/10.1038/nature01339>
- Ware, J. J., van den Bree, M. B. M., & Munafò, M. R. (2011). Association of the CHRNA5-A3-B4 Gene Cluster With Heaviness of Smoking : A Meta-Analysis. *Nicotine & Tobacco Research*, 13(12), 1167-1175. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr118>
- Watson, R., Jepson, J. E. C., Bermudez, I., Alexander, S., Hart, Y., McKnight, K., Roubertie, A., Fecto, F., Valmier, J., Sattelle, D. B., Beeson, D., Vincent, A., & Lang, B. (2005). Alpha7-acetylcholine receptor antibodies in two patients with Rasmussen encephalitis. *Neurology*, 65(11), 1802-1804. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191566.86977.04>

- Whitton, A. E., Lewandowski, K. E., & Hall, M.-H. (2021). Smoking as a Common Modulator of Sensory Gating and Reward Learning in Individuals with Psychotic Disorders. *Brain Sciences*, *11*(12), 1581. <https://doi.org/10.3390/brainsci11121581>
- Wise, T., Patrick, F., Meyer, N., Mazibuko, N., Oates, A. E., van der Bijl, A. H. M., Danjou, P., O'Connor, S. M., Doolin, E., Wooldridge, C., Rathjen, D., Macare, C., Williams, S. C. R., Perkins, A., & Young, A. H. (2020). Cholinergic Modulation of Disorder-Relevant Neural Circuits in Generalized Anxiety Disorder. *Biological Psychiatry*, *87*(10), 908-915. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.013>
- Witebsky, E. (1954). Ehrlich's side-chain theory in the light of present immunology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *59*(2), 168-181. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1954.tb45929.x>
- Wolff, A. R., & Bilkey, D. K. (2010). The maternal immune activation (MIA) model of schizophrenia produces pre-pulse inhibition (PPI) deficits in both juvenile and adult rats but these effects are not associated with maternal weight loss. *Behavioural Brain Research*, *213*(2), 323-327. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.008>
- Wollmuth, L. P., Chan, K., & Groc, L. (2021). The diverse and complex modes of action of anti-NMDA receptor autoantibodies. *Neuropharmacology*, *194*, 108624. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108624>
- Wright, S. K., Rosch, R. E., Wilson, M. A., Upadhy, M. A., Dhangar, D. R., Clarke-Bland, C., Wahid, T. T., Barman, S., Goebels, N., Kreye, J., Prüss, H., Jacobson, L., Bassett, D. S., Vincent, A., Greenhill, S. D., & Woodhall, G. L. (2021). Multimodal electrophysiological analyses reveal that reduced synaptic excitatory neurotransmission underlies seizures in a model of NMDAR antibody-mediated encephalitis. *Communications Biology*, *4*(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02635-8>

- Wu, J., & Tang, Y. (2020). Revisiting the Immune Balance Theory : A Neurological Insight Into the Epidemic of COVID-19 and Its Alike. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.566680>
- Wu, Z., Cheng, H., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2015). Ion channels gated by acetylcholine and serotonin : Structures, biology, and drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*, 36(8), Art. 8. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.66>
- Wu, E., Km, R., Ma, T., J, J., Mv, T., C, D., Co, B., R, M., K, R., Dl, K., D, C., & E, D. (2022). Immunologic profiling in schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Psychiatry Research*, 317. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114812>
- Yamakawa, M., Mukaino, A., Kimura, A., Nagasako, Y., Kitazaki, Y., Maeda, Y., Higuchi, O., Takamatsu, K., Watari, M., Yoshikura, N., Ikawa, M., Sugimoto, I., Sakurai, Y., Matsuo, H., Ando, Y., Shimohata, T., & Nakane, S. (2020). Antibodies to the $\alpha 3$ subunit of the ganglionic-type nicotinic acetylcholine receptors in patients with autoimmune encephalitis. *Journal of Neuroimmunology*, 349, 577399. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577399>
- Yang, T., Xiao, T., Sun, Q., & Wang, K. (2017). The current agonists and positive allosteric modulators of $\alpha 7$ nAChR for CNS indications in clinical trials. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7(6), 611-622. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.09.001>
- Yolken, R. H., & Torrey, E. F. (2008). Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 13(5), 470-479. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.5>
- Zamanpoor, M., Ghaedi, H., & Omrani, M. D. (2020). The genetic basis for the inverse relationship between rheumatoid arthritis and schizophrenia. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 8(11), e1483. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1483>

- Zhu, J., Fang, F., Sjölander, A., Fall, K., Adami, H. O., & Valdimarsdóttir, U. (2017). First-onset mental disorders after cancer diagnosis and cancer-specific mortality : A nationwide cohort study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(8), 1964-1969. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx265>
- Ziats, M. N., Goin-Kochel, R. P., Berry, L. N., Ali, M., Ge, J., Guffey, D., Rosenfeld, J. A., Bader, P., Gambello, M. J., Wolf, V., Penney, L. S., Miller, R., Lebel, R. R., Kane, J., Bachman, K., Troxell, R., Clark, G., Minard, C. G., Stankiewicz, P., ... Schaaf, C. P. (2016). The complex behavioral phenotype of 15q13.3 microdeletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 18(11), Art. 11. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.9>
- Zoli, M., Pistillo, F., & Gotti, C. (2015). Diversity of native nicotinic receptor subtypes in mammalian brain. *Neuropharmacology*, 96, 302-311. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.003>
- Zwart, R., De Filippi, G., Broad, L. M., McPhie, G. I., Pearson, K. H., Baldwinson, T., & Sher, E. (2002). 5-Hydroxyindole potentiates human $\alpha 7$ nicotinic receptor-mediated responses and enhances acetylcholine-induced glutamate release in cerebellar slices. *Neuropharmacology*, 43(3), 374-384. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(02\)00094-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(02)00094-1)

Objectifs et questions de recherche

Objectifs de la thèse

Les troubles psychotiques comprenant le SZ, le TSAF et le TB sont des pathologies chroniques et hétérogènes aux pistes étiopathogéniques multiples. Chaque année, l'Europe dépense près de 90 Millions d'euros pour la prise en charge de ces troubles dont une grande partie est allouée à la prise en charge des troubles somatiques comorbides. Dans ce contexte, il est aujourd'hui urgent de trouver des biomarqueurs facilement mesurables par les cliniciens afin d'explorer des nouveaux mécanismes possiblement impliqués dans la survenue de ces troubles et de stratifier les patients en sous-groupes homogènes pour leur proposer une stratégie thérapeutique adaptée.

Ces dernières années, l'identification d'autoanticorps capable de perturber le fonctionnement des protéines neuronales et provoquant des troubles psychotiques a été un tremplin pour la recherche en immuno-psychiatrie. Ces découvertes étaient de plus cohérentes avec le nombre florissant de publications mettant en évidence une base immunitaire des troubles psychotiques impliquant à la fois les infections, l'inflammation mais aussi l'auto-immunité. De manière surprenante, le récepteur nicotinique à l'acétylcholine de type $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -nAChR) a été associé dans la littérature avec la survenue de symptômes retrouvés dans les troubles psychotiques, des dysrégulations du système immunitaire et il serait la cible d'AAs dans différents types de pathologies.

La question majeure à laquelle j'ai essayé de répondre durant ces 3 ans de thèse fut : Est-ce que des AAs dirigés contre le $\alpha 7$ sont plus fréquents chez les patients psychotiques ? Si oui, sont-ils associés à l'inflammation souvent retrouvée chez les patients psychotiques ?

De cette question, ont découlé plusieurs objectifs :

1. Valider une technique de mesure des AAs dans le sérum humain qui soit fiable et reproductible.
2. Trouver un modèle statistique non-supervisé me permettant de stratifier patients et témoins sur la base des biomarqueurs : cytokines et AAs anti- $\alpha 7$ -nAChR et de caractériser chaque sous-groupe d'un point de vue clinique et biologique. Ici, l'idée était de voir si les taux d'AAs étaient une variable de stratification de permettant d'isoler un groupe homogène de patients psychotiques ayant un profil inflammatoire et des caractéristiques cliniques précises.
3. De caractériser l'effet des IgG purifiés de patients psychotiques ayant des hauts et des faibles taux d'AAs dans un modèle de macrophages humains. Ici, nous faisons l'hypothèse que des échantillons ayant des forts taux d'AAs provoqueraient un blocage du $\alpha 7$ -nAChR et empêcherait son action anti-inflammatoire après stimulation avec un ligand spécifique du $\alpha 7$ -nAChR

II. Chapitre 2 :

Résultats

A. Article I : Soumis dans «Translational Psychiatry »

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^{1,4}, Elise Jacquemet⁵, Stéphanie Pons⁴, Laurène Schlick⁴, Marios Zouridakis⁶, Ching-Lien Wu^{1,2,3}, Jean-Romain Richard^{1,2,3}, Caroline Barau^{8,9}, Philippe Le Corvoisier⁹, Robert Yolken⁷, Ryad Tamouza^{1,2,3,9}, Marion Leboyer^{1,2,3,9} & Uwe Maskos^{4*}*

Affiliations

¹Université Paris Est Créteil, INSERM U955, IMRB, Translational NeuroPsychiatry Laboratory, F-94010, Créteil, France.

²AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Département Médico-Universitaire de Psychiatrie et d'Addictologie (DMU IMPACT), Fédération Hospitalo-Universitaire de Médecine de Précision en Psychiatrie (FHU ADAPT), F-94010, France.

³Fondation FondaMental, France.

⁴Institut Pasteur, Université de Paris, Integrative Neurobiology of Cholinergic Systems, CNRS UMR 3571, Paris, France.

⁵Institut Pasteur, Université de Paris, ⁵Bioinformatics and Biostatistics Hub, Paris, France.

⁶Laboratory of Molecular Neurobiology and Immunology, Hellenic Pasteur Institute, Athens, Greece.

⁷Stanley Division of Developmental Neurovirology, Department of Pediatrics, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD 21287, USA.

⁸Plateforme de ressources biologiques, hôpital Henri Mondor, Université Paris Est Créteil, France.

⁹Centre d'Investigation Clinique 1430, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Université Paris Est Créteil, Créteil, France

*These authors share seniority

Abstract

There is growing evidence that autoantibodies (AABs) against proteins expressed in the brain are playing an important role in neurological and psychiatric disorders. Here, we explore the presence and the role of peripheral AABs to the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) in inflammatory subgroups of psychiatric patients with bipolar disorder (BD) or schizophrenia (SZ) and healthy controls. We have identified a continuum of AAb levels in serum when employing a novel ELISA technique, with a significant elevation in patients compared to controls. Using unsupervised two-step clustering to stratify all the subjects according to their immuno-inflammatory background we delineate one subgroup consisting solely of psychiatric patients with severe symptoms, high inflammatory profile, and significantly increased levels of anti-nAChR AABs. In this context, we have used monoclonal mouse anti-human $\alpha 7$ nAChR antibodies ($\alpha 7$ nAChR-mAbs) and shown that TNF- α release was enhanced upon LPS stimulation in macrophages pre-incubated with $\alpha 7$ nAChR-mAbs compared to the use of an isotype control. These findings provide a basis for further study of circulating nicotinic AABs, and the inflammatory profile observed in patients with major mood and psychotic disorders.

Introduction

Mental disorders are the most debilitating and costly diseases in developed countries as they affect around 40% of the European population at some point in their lives¹. Among major mood and psychotic disorders, SZ and BD are complex to manage because of their clinical heterogeneity and the absence of any valid biomarkers to precisely choose treatments². So far, these complex disorders remain diagnosed only upon clinical criteria and are treated with pharmacological agents relying on a few classes of drugs that are estimated to help only one third of patients^{3,4}. Consequently, the identification of homogeneous subgroups and our understanding of the causes of psychotic disorders remain limited. Hence, the development of new pathway-related treatments is hampered. Since the last decade, growing evidence shows that immune system dysfunctions are directly associated with psychotic disorders. Genetic studies highlight a strong association between SZ and the Major Histocompatibility Complex (MHC) far ahead of any genes expressed in the central nervous system (CNS)⁵, and an important literature has linked increased pro-inflammatory mediators such as tumor necrosis factor (TNF) and certain interleukins (IL), such as IL-1 β , IL-6 or IL-8, with psychosis^{6,7}. These findings open up new avenues for the discovery of biomarkers, the understanding of mechanisms and the implementation of innovative treatments^{8,9}. These links have been reinforced by the co-occurrence of inflammation and auto-immune disorders with psychotic disorders^{3,10,11}, and in particular by the discovery of anti-neuronal AAbs such as the anti-N-Methyl D-Aspartate receptor auto-antibodies (NMDAR-AAbs) that cause severe neurological or psychiatric disorders, respectively referred to as “auto-immune

encephalitis”, AIE, ¹² or auto-immune psychosis^{13,14} (Ellul et al., 2017, Pollak et al., 2017) . These findings led to the discovery of other AAbs against CNS protein associated to neurological and psychiatric manifestations ^{15,16}. In this rapidly evolving field, we wanted to provide new evidence that AAbs targeting nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are associated with major mood or psychotic disorders.

The nAChRs are pentameric ligand-gated ion channels widely expressed throughout the human body that are at the origin of one of the first established auto-immune diseases called “*myasthenia gravis*” involving AAbs against muscle nAChR ¹⁷. This immune response is most likely due to a very immunogenic fold in the extra-cellular domain (ECD) of the nAChR, termed the “*main immunogenic region*” (MIR) ¹⁸. In 2000, the first AAbs against *neuronal* nAChRs were described targeting the peripheral ganglia, and leading to autoimmune autonomic neuropathies ¹⁹. Today there is an unmet need to better characterize the role of anti-nAChR AAbs. Humans exhibit numerous neuronal pentameric nAChRs, composed of different combinations of $\alpha 2$ - $\alpha 7$, $\alpha 9$ - $\alpha 10$ and $\beta 2$ - $\beta 4$ widely expressed in the CNS, but also found in epithelial tissues, peripheral immune cells such as monocytes/macrophages, lymphocytes, dendritic cells, and brain-resident microglia ²⁰. They are stimulated by acetylcholine (ACh) released by lymphoid cells and the vagus nerve ²¹. nAChRs appear to play a role in the generation of antibodies with a possible inhibitory regulatory role of the $\alpha 7$ subtype ²² . Moreover, the stimulation of this $\alpha 7$ -nAChR subtype expressed at the surface of macrophages by ACh inhibits the release of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL1-b, IL-10 or IL-8) from macrophages as part of the so-called cholinergic anti-inflammatory pathway ²³. A comparable regulatory pathway has been described for brain mononuclear phagocytic cells, the microglia, as stimulation of $\alpha 7$ -nAChR suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced TNF- α release ²⁴. In this context, vagus nerve

stimulation has been used to alleviate inflammation in severe immune-inflammatory disorders but also to improve depressive symptoms in patients with severe treatment-resistant depression ²³. Interestingly, the homopentameric $\alpha 7$ -nAChR and its human partially duplicated gene *CHRFAM7A* have been linked with severe inflammatory disorders and with psychiatric diseases ^{25–27}. Previous studies performed in 21 SZ patients, 26 patients with Alzheimer disease, 19 children with obstructive bronchitis and 2 patients with Rasmussen encephalitis provided evidence for the first time that AAbs targeting central neuronal nAChRs (nAChR-AAbs) can be detected in serum ^{28–30}. Similarly to the functional effects of NMDA-R AAbs in AIE, these AAbs would potentially block the function of the corresponding nAChR. In animal studies, $\alpha 7$ -nAChR knock-out mice exhibited neuronal hyperexcitability, cognitive deficits and depressive-like phenotypes ^{31–34} as well as abnormal immune responses including metabolic disturbances, increased production of IgG1 and pro-inflammatory cytokines ^{22,35}. This initial evidence prompted us to explore whether nAChR-AAbs are associated with a specific immuno-inflammatory profile in a subgroup of psychiatric patients with low-grade inflammation. To address these questions, we have measured serum $\alpha 7$ -nAChR AAbs, anti-neurotropic and gut pathogen signatures as well as a large array of cytokines/chemokines along with assessments of clinical symptoms in a cohort of hospitalized and ambulatory SZ and BD patients, as well as healthy controls (HC). First, we have used an unsupervised two-step clustering to stratify all the subjects according to their immuno-inflammatory background into homogeneous subgroups to dissect their clinical and serological phenotype without specifying the diagnosis and the status of hospitalization for patients. As an experimental validation, we have further examined whether mAbs targeting human $\alpha 7$ -nAChR (i) could enhance the production of cytokine by macrophages stimulated with LPS from *E. Coli* and (ii) could abolish the

anti-inflammatory effect of nicotinic agents currently used to stimulate the $\alpha 7$ -nAChR by preventing its binding to its cognate receptor.

Materials and methods

Population

A total of 584 subjects were enrolled in the present study including 149 healthy controls (Centre Investigation Clinique, Henri Mondor Hospital, Créteil) and 435 psychiatric patients. Of these, 166 (28%) were included during a standardized assessment in an Experts Center coordinated by Fondation Fondamental, and 269 (46%) during a hospitalization (Psychiatry Department, Henri Mondor University Hospital, Créteil, France). The inclusion criteria were as follows: age between 18 and 65 years, no pregnancy or breastfeeding, no vaccination in the 4 weeks before the participation, no ongoing immunomodulatory or immunosuppressive treatment, no concomitant neurological/neurodegenerative disorder and furthermore, for the healthy controls, no ongoing autoimmune or psychiatric disorder, including alcohol and drug addiction. For the psychiatric patients, only subjects with a current diagnosis of schizo-affective disorder, bipolar disorder or schizophrenia according to DSM-IV-TR criteria (American Psychiatric Association, 2000) were included in the present study. Blood samples were collected the day of the inclusion and sent to the “Centre de ressources biologiques” (CRB), Henri Mondor Hospital, Créteil, France. The sera were kept at -80°C before being sent to the different partner laboratories. The French cohort I-GIVE (Immuno-Genetics, Inflammation, retro-Virus, Environment; n°EUDRACT 2013-A01639-36, Fondation Fondamental, Créteil) was approved by the French local Ethics Committee (n°Am7157-3-3139, CPP Ile-de-France III, Hôpital Tarnier-Cochin, Paris) and written informed consent was obtained from each study participant.

Sociodemographic and clinical assessments

Manic symptoms were measured with the Young-Mania Rating Scale (YMRS) and depressive symptoms with the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Psychotic symptoms were assessed with the Positive and negative syndrome scale (PANSS) for psychotic symptoms and symptom severity with the Functional assessment staging tool (FAST), the Global assessment functioning (GAF symptom and GAF handicap scales) and the clinical global impression (CGI). Schizophrenic traits in HC were measured with the auto-questionnaire “Schizotypal personality disorder questionnaire” (SPQ).

Circulating inflammatory markers and infectious stigmas

The cytokines (GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , TNF- β , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL12/23p40, IL-12p70, IL-13, IL15, IL16, VEGF and IL-17), B cell-activating factor (BAFF) and adhesion molecules encompassing soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM1)/ soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM1) were measured by electrochemiluminescence assay (MSD, Rockville, Maryland, USA). Each sample was run in duplicates and all the plates were read with the MSD workbench and the software package recommended by the manufacturer. Beta-2-microglobulin was measured by standard Enzyme-linked-immunosorbent assay (ELISA) (BioVendor, Brno, Czech Republic). The qualitative detection of previous infections with neurotropic pathogens were measured with ELISA. Antibody titres (immunoglobulin G/IgG) against Herpes simplex 1 (HSV-1), cytomegalovirus (CMV) and *Toxoplasma gondii* (Toxo) were calculated according to the cut-off given by the kit³⁶. The occurrence of anti-saccharomyces (ASCA) antibodies was assessed by qualitative ELISA (Aesku Lab, Wendelsheim, Germany).

Serum anti-nAChR AAb measurements

The anti- $\alpha 7$ -nAChR-AAs were measured by an ELISA developed for this study. Briefly, 25 μ g of the deglycosylated pentameric ECD³⁷ of the $\alpha 7$ -nAChR in PBS 1x was incubated overnight at 37°C in 96 well-plates (Thermofisher, Waltham, Massachusetts, US). The plates were washed with PBS- Tween 0.1% and blocked with 5% BSA (Sigma-Aldrich, Missouri, US) in PBS 1x and washed twice. Human serum and control antibodies were added in duplicates and incubated 2 hours at 37°C. The positive controls were polyclonal rabbit anti-human- $\alpha 7$ -nAChR antibody (Abcam Cambridge, UK) and a monoclonal mouse anti-human- $\alpha 7$ -nAChR (mAb, Thermofisher, Waltham, Massachusetts, US), used at 1 and 0.1 μ g/ml. After washes, the plates were incubated with secondary antibodies (Peroxidase AffiniPure Goat Anti-Human IgG, F(ab')₂ fragment specific (JacksonImmunoResearch, Cambridgeshire, UK), or HRP-Goat anti-Rabbit or HRP-Goat anti-Mouse IgG (H+L) secondary antibody (Thermofisher, Waltham, Massachusetts, US). The revelation was made with OPD-buffer and stopped with H₂SO₄ (Sigma Aldrich, Missouri, US). The optical density (OD) was read at 490 nm.

Data treatment and clustering analyses

For the clustering analyses, cytokines and AAb concentrations were normalized with a box cox transformation³⁸ to limit the impact of data skewness (Supp Fig 1). To cluster the individuals on their inflammatory profile, we first performed a principal component analysis (PCA) with all the observations for the 20 cytokines and the anti-nAChR-AAbs to group cytokines into dimensions and reduce variability. We then generated a hierarchical ascendant classification (HAC) on the 5 first dimensions of the PCA using Euclidian distance and ward D criterion to identify inflammation-based

clusters. The partitioning was then consolidated using a k-means algorithm (Lloyd et al.,1982) to further ensure the homogeneity between patients within each cluster. To do so, the algorithm was run using the average individual for each initial cluster as starting point. We finally used general descriptive statistics and visualizations to describe and interpret the emerging clusters regarding clinical data available. We kept the first five dimensions which corresponded to 53.5% of explained variance in the model (Fig. 3a, b&c). All statistical analyses and visual representations were conducted using the R Statistical language (version 4.0.5; R Core Team, 2021) on Ubuntu 20.04.5 LTS. For *in vitro* experiments, data were analysed with GraphPad Prism (version 8.0.0, La Jolla, California) for Windows, either one-way ANOVA with Holm-Sidak post-hoc test or Kruskal-Wallis with Dunn's test for multiple comparisons were used with statistical significance set at $p < 0.05$.

Cell culture and antibodies

We used the THP-1 monocyte-like cell line (TIB-202, ATCC) for *in vitro* experiments. Cells were cultured in T75 cell-culture flasks in a humidified atmosphere of 5% CO₂ at 37°C and passaged every week. Monocytes were grown in complete RPMI 1640 medium (Gibco, Grand Island, NY) supplemented with 10% heat-inactivated foetal bovine serum, 20mM L-glutamine (Gibco, Grand Island, NY), β-mercaptoethanol and 5% penicillin/streptomycin (Gibco, Grand Island, NY) according to the recommendations from ATCC. For experiments, cells were seeded at 7×10^5 cells/ml in 96-well plates and differentiated into macrophage-like cells with 100nM phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA, Tocris Bio-technique, Minneapolis, US) in complete medium for 24h and in PMA-free complete medium for 48h. The release of TNF-α was stimulated by using 1µg/ml of LPS E. coli (O11:B1, Sigma-Aldrich, Missouri, US). TNF-

α secretion was measured by ELISA (TNF-alpha DuoSet ELISA, R&D Systems, Minnesota, US) according to the manufacturer's instructions. In order to select a nicotinic drug with the most efficient anti-inflammatory effect, we pre-incubated macrophages with increasing concentrations of the following pharmacological components: PNU282987, PNU120596 and NS6740 (supplied by Tocris Bio-technique, Minneapolis, US).

In the experimental conditions, the macrophages were pre-incubated with 10 μ g/ml of mouse monoclonal IgG1 anti-human α 7-nAChR (α 7-nAChR mAb/MA531691) or its isotype control (IC-mAb, Rockland Immunochemicals, Pennsylvania, US) for 2 hours before LPS incubation and LPS+NS6740 incubation.

Immunostaining

The specificity of the α 7-nAChR-mAb was determined by immunostaining on CHO-K1 cells (ATCC – CCL-61; Manassas, USA) cultured with DMEM/F12 supplemented with 10% FBS and antibiotics (Gibco, Grand Island, NY) modified by lentiviral infections to be able to constitutively express high levels of human α 7-nAChR at the plasma membrane (Fig. 1a). The CHO cells cultured on glass coverslips coated with poly-L-lysine and collagen were washed with OptiMEM (Gibco, Grand Island, NY) and incubated 3 hours with 100 nM of α -bungarotoxin-alexa fluor 647 (Invitrogen, Life Technologies, Oregon, US) or 1 μ g/ml of monoclonal mouse anti-human- α 7-nAChR Ab at 37°C. After 3 washes in PBS 1x, the cells were fixed with 2% PFA 15 min at room temperature and mounted onto microscope slides with ProLong gold with DAPI (Invitrogen, Life Technologies, Oregon, US). For the condition with α 7-nAChR Ab, the cells were saturated 1 hour at room temperature with a blocking PBS 1x buffer containing 1% NHS (Gibco, Grand Island, NY) and 0.2% gelatine (Sigma-Aldrich,

Missouri, US) and incubated 2 hours with secondary goat anti-mouse-AlexaFluor-647 (JacksonImmunoResearch, Cambridgeshire, UK) in blocking buffer before being mounted as previously described. Cells were imaged with an inverted fluorescent microscope with the far-red channel using the software Zen Axiovision (Zeiss, Léna, Germany).

Results

Population

Sociodemographic characteristics are listed in Table 1. The studied population was composed of patients with BD (N=286, 49%) and an equal proportion of SZ (N=149, 25.5%) and HC (N=149, 25.5%). Overall, almost half of the patient population have been recruited during a hospitalization for an acute episode. Patients were on average older than HC (40.2 ± 13.5 vs 35.3 ± 13.1 , $W = 39170$, $p\text{-value} = 0.0001$), both populations were similar regarding sex ratio (Table 1).

Autoantibodies targeting the pentameric preparation of $\alpha 7$ -nAChR-ECD

Overall, 65% of all the serum samples tested bind to the pentameric preparation of $\alpha 7$ -nAChR-ECD while 35% of the samples were in the plate background (orange square) according to the OD of the two negative controls (Fig. 1a). Despite the scattered distribution, the psychiatric patients have on average significantly higher OD values compared to HC (0.44 ± 0.3 vs 0.38 ± 0.2 , Wilcoxon rank sum test with continuity correction $W = 28800$, $p\text{-value} = 0.04244$; Fig.1a & Table1). In order to limit inter-plate variability, we normalized the OD obtained for each subject with the OD of the positive control (1 μ g/ml). The specificity of the anti- $\alpha 7$ -nAChR Ab was validated both in ELISA and immunostaining to verify its binding to the native receptor (Fig.1b). Based on the paper of Chandley and colleagues²⁸, we used an arbitrary cut-off calculated as follows: mean of HC+2 standard deviations to highlight the subjects with values higher than the average presented by the healthy population. The results showed that a higher percentage of patients with psychiatric disorders was above the cut-off compared to HC, however the proportions were similar between BD and SZ (Table 1).

Unsupervised inflammatory marker-based clustering

We then carried out further analysis using two-step unsupervised clustering. We first applied a Principal Component Analysis (PCA) to reduce the large number of variables into a small number of dimensions. The PCA revealed subjects with increased levels of pro-inflammatory cytokines, mostly patients, represented by the first dimension. Interestingly, no HC were present in this part of the plot, meaning that no HC have elevated concentrations of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α (Fig. 2a, left and right panels). These findings confirmed that we cannot clearly distinguish SZ and BD patients on their inflammatory profile whereas we can distinguish psychiatric patients from HC. To conserve a complete model for the two-step clustering, we have kept the first five dimensions which summed up to 53.5% of explained variance in the model (Fig. 2b). The weight of every variable for each dimension is highlighted in Fig 2c. Here the weight of nAChR-AAbs was strong in the fourth dimension along with GM-CSF, IL-1 β and TNF- β .

Inflammation-based two-step clustering: clinical scores, cytokine profiles and serum antibodies

The unsupervised hierarchical ascendant classification approach has first separated individuals, mostly patients, with clear inflammation (85.8% patients vs 14.2% HC) and a second group that is more heterogeneous (65.8% patients and 34.2% HC) (Fig. 3c). These groups were subdivided into 5 clusters according to the optimum inertia and the visualization of the heatmap (Fig. 3 a&b). This 5-cluster partition has split the group A into 2 clusters (CL1=Red; CL2=Orange). Interestingly, these two clusters differ in terms of clinical features and inflammatory signatures. The CL1 is composed of 99% of psychiatric patients and has the highest percentage of acute patients (72%) and especially SZ (33.3%) compared to the CL2 that presents

the highest proportion of ambulatory patients (53.8%), especially with BD (24.6%). Both clusters presented the lowest proportion of HC, which was congruent with the previous PCA. These two clusters also differ in inflammatory profile since the CL1 was marked by innate inflammation cytokines including TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, and IL-16, classically found in acute inflammation, whereas CL2 showed increased levels of IFN- γ , IL12/23p40 and p70 as well as IL-15 that play a role in adaptive immunity. The group B was split into 3 groups with less pronounced inflammatory profiles. CL3 (purple) and CL5 (blue) have the highest proportion of HC (respectively 37% and 37.1%), CL3 presented the lowest proportion of hospitalized patients and the lowest proportion of BD, and CL5 has the lowest proportion of hospitalized SZ (7.8%) (Table 2). The CL3 was marked by increased levels of IL-1 α and CL5 was the cluster with the lowest levels of pro-inflammatory cytokines. Surprisingly, CL4 did not significantly differ from the whole study sample in terms of composition. However, the CL4 showed increased levels of the inflammatory cytokines GM-CSF and TNF- β /LT α . According to our results, we did not find significant differences concerning psychotic and mood symptoms. However, the CL3 presented the highest score of GAF Symptoms (50.1 ± 20.0). Significant group effects were also found concerning the FAST and the GAF Handicap scores, however the differences were not significantly different after p-value adjustments. CL1 and CL4 were the two clusters with the highest rates of anti- $\alpha 7$ -nAChR AAs (Table 2). Interestingly, they were both associated with an increase of the two TNF, the CL1 presented increased levels of TNF- α and CL4 increased levels of TNF- β (Fig. 4b). However, only CL4 presented the highest proportion of subjects significantly above the cut-off previously described (21.8%). Additionally, the CL2 and the CL5 both presented the lower proportion of subjects above the cut-off despite completely different cytokine profiles and composition (Table

2). Finally, CL1 presented the highest proportion of subjects with serum antibodies against HSV1 (73%), toxoplasma gondii (77%) and anti-ASCA (28%) compared to the four other clusters (Table 2). We decided to carry out a more detailed analysis in each cluster and compare the levels of anti $\alpha 7$ -nAChR-AAbs between patients and HC inside each cluster. We found that the psychiatric patients and HC have similar levels within each cluster (Fig. 4a).

Functional effects of patients' serum on TNF- α release by human macrophages

We then pursued our working hypothesis that increased levels of AAbs could increase the production of pro-inflammatory cytokines by blocking the $\alpha 7$ receptor on macrophages. As a proof-of-concept, we used the commercial mouse anti-human- $\alpha 7$ -nAChR mAb (MA53169) to study whether anti- $\alpha 7$ -nAChR antibodies could prevent the anti-inflammatory effect of a drug targeting the $\alpha 7$ -nAChR. To decipher which drug was the most relevant for our study, we tested three compounds often used to study signalling or neuroinflammation mediated by the $\alpha 7$ -nAChR: PNU-282987, a full agonist of the receptor, PNU-120596 a positive allosteric modulator (PAM) and NS6740, a partial agonist also known as "silent agonist" that maintains the $\alpha 7$ -nAChR in a desensitized state ^{40,41}. Our results showed that neither the full agonist nor the PAM was able to decrease TNF- α release by THP-1 macrophages after 6h of stimulation with LPS (Fig. 5 a&b). However, the silent agonist NS6740 decreased the TNF- α release in a concentration-dependant manner from 2 to 100 μ M (Fig. 5c). For the next experiments, we decided to use the NS6740 at a concentration of 20 μ M to evaluate whether an anti- $\alpha 7$ -nAChR mAb could block its anti-inflammatory effect compared to its control isotype (IC-mAb), which is a non-specific mouse IgG1.

Our results show that incubation with anti- $\alpha 7$ -nAChR mAb alone increases substantially the release of TNF- α by macrophages challenged with LPS for 6 hours (+55%, $p < 0.001$, Fig. 1d), whereas the incubation with the IC-mAb did not significantly modify the release of TNF- α (-29%, $p = 0.06$). However, the incubation with the silent agonist NS6740 decreased TNF- α release in the control condition (-32%, $p = 0.037$) and the IC-mAb condition (-42%, $p = 0.0066$). However, the anti-inflammatory effect of NS6740 was abolished in cells pre-incubated with the specific anti- $\alpha 7$ -nAChR-mAb (+79%, $p < 0.0001$,) compared to the control (Fig. 5d).

Discussion

Here, we have explored the link between AAbs against nAChRs, inflammation, and psychiatric disorders. These findings are based on the use of a novel ELISA system using a preparation of the pentameric extra-cellular domain of the human $\alpha 7$ including the MIR that represents a more sensitive alternative to the standard CBA carried out often on fixed cells that can give contradictory results⁴². Indeed, previous studies showed that paraformaldehyde can prevent the binding of toxin specific for nAChRs⁴³. This could explain the controversial data on anti-nAChR AAbs since a recent study of Hoffmann and colleagues showed only one psychotic patient out of 711 subjects positive for anti- $\alpha 7$ nAChR AAbs according to radioimmunoassay (RIA) with iodine 125-labelled α -bungarotoxin on membrane extract from transfected HEK293 cells expressing human $\alpha 7$ -nAChR, while Chandley et al. identified 23% of patients with such AAbs^{28,44}.

Overall, our results provide the additional evidence that immune inflammatory dysregulation occurs in psychiatric patients and implicates AAbs targeting nAChRs. Here, we confirmed that such AAbs are in human serum and are increased in two groups presenting innate immunity signatures including the two forms of TNF- α and β that have been associated to autoimmune, neuropsychiatric and demyelinating diseases^{7,45-47}. These two cytokines are 30% homologous and members of the TNF superfamily genes located on chromosome 6p21.3⁴⁸. TNF- α is mainly produced by macrophages and is regulated by several subcellular pathways involving $\alpha 7$ -nAChR in an auto- and paracrine fashion^{49,50}. Indeed, in wild-type mice, it has been shown that vagus nerve stimulation decreases the release of LPS-induced TNF- α release and that this effect is abolished in $\alpha 7$ -knock out mice⁵¹. Some studies suggest that $\alpha 7$ -nAChR modulates TLR4 expression and thus regulates the response to LPS. So far, the role

of nAChR in the regulation of TNF- β by lymphocytes remains unknown. TNF- β (also called LT- α) is a cytotoxic factor produced by activated lymphocytes that enhances their switch into NK Cells^{48,52}. Its suppression by antibodies or genetical tools prevents acute and chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and the induction of myasthenia gravis in mice^{47,52}. Concerning psychosis, TNF- α levels and TNF- β polymorphisms have also been documented⁵³ and constitute the low-grade inflammation observed in SZ, BD and major depressive disorders³.

Here, we found a significant anti-inflammatory effect only for the drug NS6740 and not for the positive allosteric modulator PNU120596 in THP-1 macrophages. These results are in line with the fact that NS6740 but not PNU-120596 reduces TNF- α release in cultures of rat microglia challenged with LPS⁵⁴. Besides, we did not find any anti-inflammatory effect of the full agonist PNU282987, whereas others have reported the opposite^{55,56}. Both PNU molecules have been widely used for electrophysiology with cells expressing the neuronal α 7-nAChR or directly on neurons. They are highly efficient to induce (PNU282987) and maintain (combination PNU282987/120596) nAChR currents⁵⁷. However, some studies suggest that non-neuronal nAChR expressed on immune cells undergo different post-translational modifications compared to the neuronal receptor and do not exert the same ion channel role. The anti-inflammatory effect is differentially modulated between immune cell subtypes and species and might involve a metabotropic activity^{58,59}. The intracellular domain (ICD) of α 7-nAChR contains sites for tyrosine phosphorylation and possibly interacts with G proteins. Studies using mutated α 7-nAChR have shown that the mutations of tyrosine residues on the ICD have the same effect as kinase inhibitors and prevent the PNU-induced phosphorylation of ERK1/2, a pathway involved in the transcription of pro-inflammatory cytokines⁶⁰. Growing evidence suggests that

metabotropic activity occurs when the receptor is in a desensitized state which might explain the effectiveness of NS6740⁶¹. Another main factor is the existence of a translational gap between humans and mice concerning $\alpha 7$ -nAChR, the dup $\alpha 7$ ²⁶. This protein, specific to humans, is encoded by the *CHRFAM7A* gene and lacks a part of the ECD. Dup $\alpha 7$ assembles with the $\alpha 7$ -subunit and acts as a negative regulator of the $\alpha 7$ -nAChR^{62,63}. Although the structure has not been characterized yet, mRNA studies have shown that its brain expression is altered in patients with psychosis²⁶, upregulated in epithelial cells and downregulated in THP-1 monocytes under LPS stimulation^{64,65}. As the role of the NS6740 is to keep the nAChR in a desensitized state, we can hypothesize that this conformation activates JAK2/STAT3 pathways^{66,67} and that this effect is blocked by a specific anti- $\alpha 7$ -mAb that could either prevent the binding or modify the receptor conformation. These preliminary results suggest that $\alpha 7$ -nAChR targeting Ab could have a deleterious role in the regulation of inflammation and could maintain a pro-inflammatory state. Beside, our results also reinforce the infectious hypothesis of psychotic disorders^{68,69}. We can suppose that repeated infections promote the circulation of damaged tissue and cell debris and foster antigen-presenting cells to present parts of nAChR to lymphocytes and thus lead to AAb production as shown in other diseases⁷⁰. Here, by using a clustering algorithm, we have isolated one cluster only composed of psychiatric patients with severe symptoms, infectious stigmas, pro-inflammatory biosignatures and high anti- $\alpha 7$ nAChR AAbs. We assume that circulating AAbs targeting nAChR and thus a low-grade inflammation could alter the protective capacity of the blood-brain-barrier or the intestinal mucosa and thus promote the passage of antibodies and cytokines into the CNS. These mechanisms might be underlined by genetic predispositions involving for example the

HLA system^{71,72} and require further explorations including the study of genetics and brain inflammation.

To conclude, our finding has therefore implications for immuno-psychiatry and provides new evidence that the cholinergic pathway and the allosteric properties of nAChR represent a promising target in drug development for SZ, BD and beyond.

Acknowledgements

This study was funded by the Agence Nationale de la Recherche (I-GIVE ANR-13-SAMA-0004–01), INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), Fondation Fondamentale, LABEX BIOPSY, FRM Equipe 2019, and Institut Pasteur. We would like to thank Marie Prevost (Institut Pasteur, Paris) for help with IgG purification and all the students that have participated in the ELISA measurements. We would like also to thank the volunteers that have participated in this protocol as well as the clinicians for inclusion, and the Biobank (Centre de Ressources Biologiques, Hôpital Henri-Mondor, AP-HP) for sample storage.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Wittchen, H. U. *et al.* The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* **21**, 655–679 (2011).
2. Miller, A. H. & Raison, C. L. Burning down the house: reinventing drug discovery in psychiatry for the development of targeted therapies. *Mol Psychiatry* **28**, 68–75 (2023).
3. Fond, G. *et al.* Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **269**, 985–992 (2019).
4. Stroup, T. S. & Gray, N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* **17**, 341–356 (2018).
5. Ripke, S. *et al.* Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature* **511**, 421–427 (2014).
6. Dahan, S. *et al.* The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* **268**, 467–472 (2018).
7. Lin, C. *et al.* Relationship between TNF- α levels and psychiatric symptoms in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia before and after risperidone treatment and in chronic patients. *BMC Psychiatry* **21**, 561 (2021).
8. Khandaker, G. M., Dantzer, R. & Jones, P. B. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med* **47**, 2229–2237 (2017).
9. Leboyer, M., Oliveira, J., Tamouza, R. & Groc, L. Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? *Psychopharmacology* **233**, 1651–1660 (2016).

10. Benros, M. E. *et al.* Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry* **168**, 1303–1310 (2011).
11. Köhler-Forsberg, O. *et al.* A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents. *JAMA Psychiatry* **76**, 271–279 (2018).
12. Dalmau, J. *et al.* Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* **61**, 25–36 (2007).
13. Ellul, P., Groc, L., Tamouza, R. & Leboyer, M. The Clinical Challenge of Autoimmune Psychosis: Learning from Anti-NMDA Receptor Autoantibodies. *Front Psychiatry* **8**, (2017).
14. Al-Diwani, A. A. J., Pollak, T. A., Irani, S. R. & Lennox, B. R. Psychosis: an autoimmune disease? *Immunology* **152**, 388–401 (2017).
15. Dalmau, J. *et al.* An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology* **18**, 1045–1057 (2019).
16. Prüss, H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol* **21**, 798–813 (2021).
17. Fambrough, D. M., Drachman, D. B. & Satyamurti, S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: Decreased acetylcholine receptors. *Science* **182**, 293–295 (1973).
18. Tzartos, S. J. *et al.* The main immunogenic region (MIR) of the nicotinic acetylcholine receptor and the anti-MIR antibodies. *Molecular Neurobiology* **5**, 1–29 (1991).

19. Vernino, S. *et al.* Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in Autoimmune Autonomic Neuropathies. *New England Journal of Medicine* **343**, 847–855 (2000).
20. Grando, S. A., Kawashima, K., Kirkpatrick, C. J., Meurs, H. & Wessler, I. The non-neuronal cholinergic system: basic science, therapeutic implications and new perspectives. *Life Sci* **91**, 969–972 (2012).
21. Chernyavsky, A. I., Arredondo, J., Skok, M. & Grando, S. A. Auto/paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like U937 cells through nicotinic receptors. *Int Immunopharmacol* **10**, 308–315 (2010).
22. Fujii, Y. X. *et al.* Enhanced serum antigen-specific IgG1 and proinflammatory cytokine production in nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit gene knockout mice. *J. Neuroimmunol.* **189**, 69–74 (2007).
23. Cimpianu, C.-L., Strube, W., Falkai, P., Palm, U. & Hasan, A. Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. *J Neural Transm (Vienna)* **124**, 145–158 (2017).
24. Shytle, R. D. *et al.* Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors. *J Neurochem* **89**, 337–343 (2004).
25. Baird, A., Coimbra, R., Dang, X., Eliceiri, B. P. & Costantini, T. W. Up-regulation of the human-specific CHRFAM7A gene in inflammatory bowel disease. *BBA Clin* **5**, 66–71 (2016).
26. Kunii, Y. *et al.* CHRNA7 and CHRFAM7A mRNAs: co-localized and their expression levels altered in the postmortem dorsolateral prefrontal cortex in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* **172**, 1122–1130 (2015).
27. Pattanaik, B. *et al.* Polymorphisms in alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor gene, CHRNA7, and its partially duplicated gene, CHRFAM7A, associate with

- increased inflammatory response in human peripheral mononuclear cells. *The FASEB Journal* **36**, e22271 (2022).
28. Chandley, M. J., Miller, M. N., Kwasigroch, C. N., Wilson, T. D. & Miller, B. E. Increased antibodies for the $\alpha 7$ subunit of the nicotinic receptor in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **109**, 98–101 (2009).
 29. Koval, L. *et al.* The presence and origin of autoantibodies against $\alpha 4$ and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the human blood: possible relevance to Alzheimer's pathology. *J. Alzheimers Dis.* **25**, 747–761 (2011).
 30. Watson, R. *et al.* Alpha7-acetylcholine receptor antibodies in two patients with Rasmussen encephalitis. *Neurology* **65**, 1802–1804 (2005).
 31. Fernandes, C., Hoyle, E., Dempster, E., Schalkwyk, L. C. & Collier, D. A. Performance deficit of $\alpha 7$ nicotinic receptor knockout mice in a delayed matching-to-place task suggests a mild impairment of working/episodic-like memory. *Genes, Brain and Behavior* **5**, 433–440 (2006).
 32. Koukouli, F. *et al.* Nicotine reverses hypofrontality in animal models of addiction and schizophrenia. *Nat. Med.* **23**, 347–354 (2017).
 33. Young, J. W. *et al.* Impaired attention is central to the cognitive deficits observed in alpha 7 deficient mice. *European Neuropsychopharmacology* **17**, 145–155 (2007).
 34. Zhang, J. *et al.* Depression-like phenotype by deletion of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor: Role of BDNF-TrkB in nucleus accumbens. *Sci Rep* **6**, 36705 (2016).
 35. Gausserès, B. *et al.* The Constitutive Lack of $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Leads to Metabolic Disorders in Mouse. *Biomolecules* **10**, E1057 (2020).

36. Dickerson, F. B. *et al.* Association of Serum Antibodies to Herpes Simplex Virus 1 With Cognitive Deficits in Individuals With Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* **60**, 466–472 (2003).
37. Zouridakis, M., Zisimopoulou, P., Eliopoulos, E., Poulas, K. & Tzartos, S. J. Design and expression of human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor extracellular domain mutants with enhanced solubility and ligand-binding properties. *Biochim Biophys Acta* **1794**, 355–366 (2009).
38. Box, G. E. P. & Cox, D. R. An Analysis of Transformations. 43.
39. Least squares quantization in PCM | IEEE Journals & Magazine | IEEE Xplore. <https://ieeexplore.ieee.org/document/1056489>.
40. Aripaka, S. S. & Mikkelsen, J. D. Anti-Inflammatory Effect of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulators on BV2 Cells. *NIM* **27**, 194–202 (2020).
41. Papke, R. L. *et al.* Persistent activation of $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors associated with stable induction of different desensitized states. *Br J Pharmacol* **175**, 1838–1854 (2018).
42. Jézéquel, J. *et al.* Cell- and Single Molecule-Based Methods to Detect Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Autoantibodies in Patients With First-Episode Psychosis From the OPTiMiSE Project. *Biol. Psychiatry* **82**, 766–772 (2017).
43. Huang, L. Z. & Winzer-Serhan, U. H. Effects of paraformaldehyde fixation on nicotinic acetylcholine receptor binding in adult and developing rat brain sections. *Journal of Neuroscience Methods* **153**, 312–317 (2006).
44. Hoffmann, C. *et al.* Alpha7 acetylcholine receptor autoantibodies are rare in sera of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder. *PLoS One* **13**, e0208412 (2018).

45. Bergink, V., Gibney, S. M. & Drexhage, H. A. Autoimmunity, Inflammation, and Psychosis: A Search for Peripheral Markers. *Biological Psychiatry* **75**, 324–331 (2014).
46. Fan, N., Luo, Y., Ou, Y. & He, H. Altered serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* **32**, e2588 (2017).
47. Gommerman, J. L. *et al.* A role for surface lymphotoxin in experimental autoimmune encephalomyelitis independent of LIGHT. *J Clin Invest* **112**, 755–767 (2003).
48. Calmon-Hamaty, F., Combe, B., Hahne, M. & Morel, J. Lymphotoxin α revisited: general features and implications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* **13**, 232 (2011).
49. Mehta, A. K., Gracias, D. T. & Croft, M. TNF Activity and T cells. *Cytokine* **101**, 14–18 (2018).
50. Parrish, W. R. *et al.* Modulation of TNF Release by Choline Requires $\alpha 7$ Subunit Nicotinic Acetylcholine Receptor-Mediated Signaling. *Mol Med* **14**, 567–574 (2008).
51. Wang, H. *et al.* Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. **421**, 5 (2003).
52. Goluszko, E. *et al.* Lymphotoxin-alpha deficiency completely protects C57BL/6 mice from developing clinical experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology* **113**, 109–118 (2001).
53. Dickerson, F., Boronow, J., Stallings, C., Origoni, A. & Yolken, R. The lymphotoxin Cys13Arg polymorphism and cognitive functioning in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research* **89**, 173–176 (2007).

54. Thomsen, M. S. & Mikkelsen, J. D. The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ligands methyllycaconitine, NS6740 and GTS-21 reduce lipopolysaccharide-induced TNF- α release from microglia. *Journal of Neuroimmunology* **251**, 65–72 (2012).
55. Siniavin, A. E. *et al.* Activation of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Upregulates HLA-DR and Macrophage Receptors: Potential Role in Adaptive Immunity and in Preventing Immunosuppression. *Biomolecules* **10**, (2020).
56. Pu, W. *et al.* Protective effect of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor activation on experimental colitis and its mechanism. *Molecular Medicine* **28**, 104 (2022).
57. Abbas, M., Alzarea, S., Papke, R. L. & Rahman, S. Effects of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Positive Allosteric Modulator on BDNF, NKCC1 and KCC2 Expression in the Hippocampus following Lipopolysaccharide-Induced Allodynia and Hyperalgesia in a Mouse Model of Inflammatory Pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* **20**, 366–377 (2021).
58. Alzarea, S. & Rahman, S. Alpha-7 nicotinic receptor allosteric modulator PNU120596 prevents lipopolysaccharide-induced anxiety, cognitive deficit and depression-like behaviors in mice. *Behav. Brain Res.* **366**, 19–28 (2019).
59. Tan, Y. *et al.* Inflammation Regulation via an Agonist and Antagonists of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in RAW264.7 Macrophages. *Marine Drugs* **20**, 200 (2022).
60. Chrestia, J. F., Bruzzone, A., Esandi, M. del C. & Bouzat, C. Tyrosine phosphorylation differentially fine-tunes ionotropic and metabotropic responses of human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. *Cell. Mol. Life Sci.* **78**, 5381–5395 (2021).

61. Kabbani, N. & Nichols, R. A. Beyond the Channel: Metabotropic Signaling by Nicotinic Receptors. *Trends Pharmacol Sci* **39**, 354–366 (2018).
62. Sinkus, M. L. *et al.* The Human CHRNA7 and CHRFAM7A Genes: A Review of the Genetics, Regulation, and Function. *Neuropharmacology* **96**, 274–288 (2015).
63. Araud, T. *et al.* The chimeric gene CHRFAM7A, a partial duplication of the CHRNA7 gene, is a dominant negative regulator of $\alpha 7$ *nAChR function. *Biochemical Pharmacology* **82**, 904–914 (2011).
64. Benfante, R. *et al.* Expression of the $\alpha 7$ nAChR subunit duplicate form (CHRFAM7A) is down-regulated in the monocytic cell line THP-1 on treatment with LPS. *Journal of Neuroimmunology* **230**, 74–84 (2011).
65. Dang, X., Eliceiri, B. P., Baird, A. & Costantini, T. W. CHRFAM7A: a human-specific $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor gene shows differential responsiveness of human intestinal epithelial cells to LPS. *FASEB J* **29**, 2292–2302 (2015).
66. Báez-Pagán, C. A., Delgado-Vélez, M. & Lasalde-Dominicci, J. A. Activation of the Macrophage $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor and Control of Inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol* **10**, 468–476 (2015).
67. Peng-Fei, H., A-Ru-Na, Hui, C., Hong-Yu, W. & Jin-Shan, C. Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor protects bovine endometrial tissue against LPS-induced inflammatory injury via JAK2/STAT3 pathway and COX-2 derived prostaglandin E2. *European Journal of Pharmacology* **900**, 174067 (2021).
68. Hayes, L. N. *et al.* Inflammatory Molecular Signature Associated With Infectious Agents in Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* **40**, 963–972 (2014).

69. Yolken, R. H. & Torrey, E. F. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry* **13**, 470–479 (2008).
70. Dale, R. C. & Nosadini, M. Infection-triggered autoimmunity: The case of herpes simplex virus type 1 and anti-NMDAR antibodies. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* **5**, (2018).
71. Debnath, M., Berk, M., Leboyer, M. & Tamouza, R. The MHC/HLA Gene Complex in Major Psychiatric Disorders: Emerging Roles and Implications. *Curr Behav Neurosci Rep* **5**, 179–188 (2018).
72. Tamouza, R., Krishnamoorthy, R. & Leboyer, M. Understanding the genetic contribution of the human leukocyte antigen system to common major psychiatric disorders in a world pandemic context. *Brain, Behavior, and Immunity* **91**, 731–739 (2021).

Tables

Table 1: Characteristics of the study sample

Table 2: Clinical and serological characteristics within clusters

Figure 1: Anti- $\alpha 7$ -nAChR IgGs in blood samples. (a) Serological reactivity of human serum on the $\alpha 7$ -nAChR-ECD measured by ELISA, the values equal to the background noise are indicated by the orange square (PSY=psychiatric patients; HC= healthy controls; neg ctrl rabbit= goat anti-rabbit secondary antibody with HRP, neg ctrl human = goat anti-human secondary antibody HRP). Sample ODs ranged from 0.12 to 1.79. (b) Immunostaining of 1 μ g/ml of monoclonal anti-human $\alpha 7$ -nAChR on CHO-K1 cells expressing or not the human $\alpha 7$ -nAChR labeled with secondary goat anti-mouse IgG-Alexa Fluor 647 (Scale bar= 10 μ m).

Figures

Figure 2: Principal component analyses (PCA) on serum immune-inflammatory markers. (a) Left panel: correlation circle including all the serum cytokines and anti- $\alpha 7$ -nAChR AAbs; right panel: spatial distribution of diagnoses on the correlation circle (blue= HC; orange= BD; red = SZ). (b) Decomposition of explained variance by principal components, the five first dimensions explained 53.5% of the variance. (c) Variables contribution for each dimension.

Figure 3: Hierarchical clustering defines 5 clusters based on immune-inflammatory profile. (a) Heatmap representation of inflammatory profiles within all the population (diagnoses are highlighted as follows: blue= HC, dark orange= hospitalized BD, light orange= ambulatory BD, dark red= hospitalized SZ, light red = ambulatory SZ). (b) Selection of the optimal number of clusters according to inertia. (c) Dendrogram illustrating cluster slicing and composition.

Figure 4: anti- $\alpha 7$ -nAChR AAbs and Tumour Necrosis Factor in clusters. (a) Boxplot of anti- $\alpha 7$ -nAChR AAb rates between clusters in healthy controls (striped bar) and psychiatric patients. (b) Levels of TNF- α (left panel) and TNF- β (right panel).

Figure 5: TNF- α release assay upon LPS challenge in macrophages incubated with nAChR drugs or Ab. (a) No effect of nAChR agonist PNU282987 ($F=1,173$ $p=0,3774$)* and (b) nAChR PAM ($F=0,6635$, $p= 0,6581$)* compared to control. (c) Anti-inflammatory effect of the nAChR partial agonist NS6740 ($F=84,48$, $p<0,0001$)* after 6h of stimulation with LPS E.Coli. (d) Anti- $\alpha 7$ -nAChR-mAb increases the LPS-induced TNF- α release in human macrophages compared to isotype control (IC-mAb, 53.80; $P<0,0001$)*.*One-way ANOVA followed by Holm-Sidak's post hoc test for multiple comparisons. Dashed line= release of TNF- α after 6h of LPS challenge without any pharmacological agents (100%). For each condition N=3 independent experiments.

Table 1:

Study sample		
	435 Psychiatric patients	149 Healthy controls
N	435 (74%)	149 (26%)
Age ^a	40.24 (13,5)	35.3 (13.1) ***
Sex ^b	44.1%	51.0%
Tobacco users	29.2%	14.8%
Clinical features		
Age of onset ^a	28.55 (10.98)	
Illness duration ^a	15.52 (12.52)	
SZ	149 (26%)	
BD	286 (49%)	
HC	149 (26%)	
Inclusion	N	
Hospitalization	269 (46%)	
Consultation	166 (28%)	
CIC	149 (26%)	
Treatments^c		
% Anticholinergics	17/366 (4.6%)	
% Clozapine	9/366 (2.5%)	
% Chlorpomazine	5/366 (1.4%)	
Serum IgGs		
Anti-α7-nAChRs AAs^a	0.44 (0.3)*	0.38 (0.2)

Cut-off	45/435 (10.34%)*	6/149 (4.03%)
Cut-off SZ	12/149 (8.05%)	
Cut-off BD	33/286 (11.53%)	
Infectious stigmas	58.1%	62.4%
Anti HSV Pos%	58.9%	64.5%
Anti-CMV Pos%	64.3%	54.2%
Anti-Toxo Pos %	20.5%	11.4%
Anti-ASCA Pos %		
^a mean (sd) ^b % female ^c %		

Table 2:


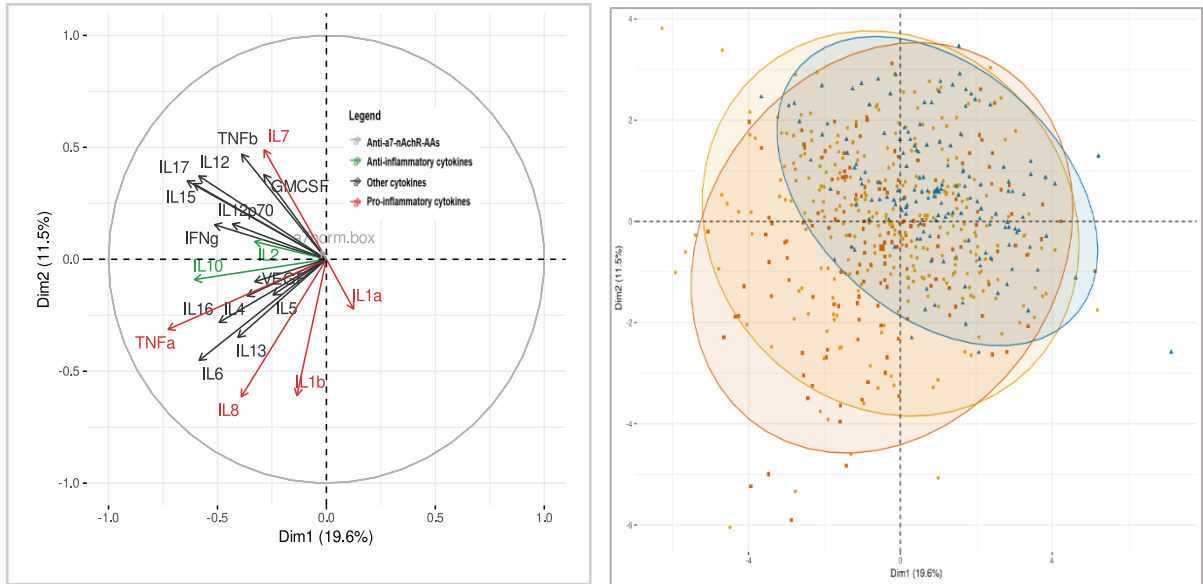
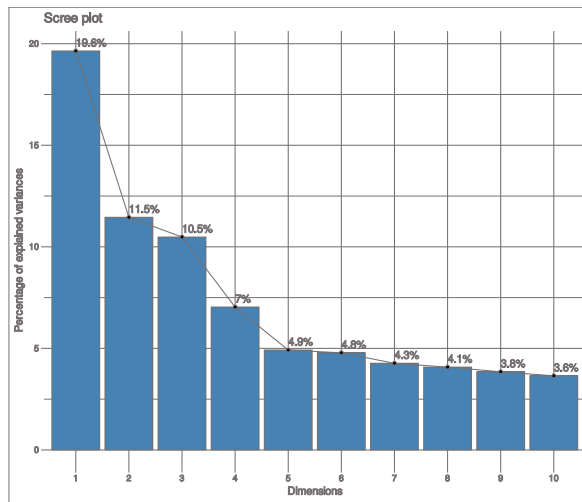
	Whole population	CL1	CL2	CL3	CL4	CL5	Stats, p-value
N	584	75	179	108	106	116	
Age^b	38,97 (13,6)	40,05 (13,1)	39,6 (15,1)	37,6 (13,4)	37,23 (12,5)	40,14 (12,5)	Ns
Sex^a	45,9	38,7	45,3	45,4	50,9	52,6	Ns
Tobacco use^b	35,3	55,1	34,3	37,5	33,3	25	
Population							
PSY^{a,2}	435 (74%)	74 (99%)	144 (80%)	68 (63%)	76 (72%)	73 (63%)	p-value<0.001 ***
Age^b	40,24 (13,5)	39,8 (13,03)	41,4 (14,94)	40,2 (12,59)	38 (12,44)	40,62 (13,1)	Ns
Sex^a	44,1	38%	44%	38%	55%	47%	Ns
HC^{a,1}	149 (26%)	1 (1%)	35 (20%)	40 (37%)	30 (28%)	43 (37%)	p-value<0.001 ***
Age^b	35,3 (13,1)	55	32,1 (13,5)	33,2 (13,6)	35,3(12,8)	39,3 (11,6)	Ns
Sex^a	51,0	100,0%	33,6%	57,5%	43,3%	48,8%	Ns
Diagnostic^{a,2}							
Hospitalized	46%	72%	44.7%	37%	41.5%	44%	p-value=8.064e-09 ***
SZ	17.8%	33.3%	15.6%	16.7%	12.3%	7.8%	
BD	30.1%	38.7%	29.1%	20.4%	29.2%	36.2%	
Consultation	28.4%	26.7%	53.8%	25.9%	30.2%	19%	
SZ	7.7%	14.7%	11.2%	8.3%	9.5%	6%	
BD	18.8%	12%	24.6%	17.6%	21.7%	12.9%	
HC	25.5%	1.3%	19.6%	37.0%	28.3%	37.1%	
Clinical features (patients)							
Psychosis							
Total PANSS scores	64.8 (19.9)	68.6(21.3)	64.4(20.8)	65.0(20.8)	63.74(17.5)	62(16.3)	NS
Wallwork's criterion							
Positive symptoms	10.0 (5.2)	10.6(4.7)	10.1(5.4)	9.9 (5.7)	9.4 (4.9)	9.9 (4.9)	NS
Negative symptoms	12.3 (6.6)	13.2 (7.4)	11.8(6.7)	13.9(6.7)	11.9(6.0)	11.0 (5.6)	NS
Depression	7.1 (3.5)	6.8 (3.5)	7.44(3.54)	6.73(3.3)	7.48(3.23)	6.8(3.69)	NS
Disorganization	7.8(3.5)	8.6(3.5)	7.46(3.51)	7.5(3.5)	8.09(3.69)	7.7(2.8)	NS
Excitation	7.5(3.9)	7.7 (3.8)	7.83(4.2)	6.4(2.8)	7.9(4.2)	7.05(3.6)	NS
Mood disorders							
YMRS	11.5(10.7)	11.9(10.5)	12.2(11.2)	8.1(8.7)	10.4 (10.2)	13.7(11.6)	NS (p=0.07)
MADRS	13.1(9.9)	12.3(8.5)	13.0 (9.9)	12.6(10.2)	13.1(9.4)	14.7(11.4)	NS
Severity							
FAST	34.3(19.1)	39.3 (19.2)	31(18.0)	31.7(18.5)	30.5(21.2)	39.1(18.5)	P-value=0.03*
GAF (Symptoms)	44.1 (19.7)	37.8(19.4)	44.8(20.2)	50.1(20.0)	47.1(17.7)	41.5(18.8)	P=0.001511** (CL1<CL3/CL3>CL4)
GAF (Handicap)	43.6 (15.2)	39.7(13.7)	46.2(16.3)	45.7(14.8)	45(14.8)	40.1(14.2)	P-value=0.03*
Clinical Global Impression	4.5(1.4)	4.8(1.4)	4.6(1.4)	4.2(1.6)	4.5(1.2)	4.4 (1.4)	NS
Clinical features (HC)							
Schizotypal personality	7.02(7.8)	3	8.6(7.7)	7.9(10.2)	6.9(7.2)	5.2(5.3)	NS
Serology^a							
Anti-HSV1	59%	73%	50%	55%	64%	63%	p-value = 0.01077 *
Anti-CMV	60%	60%	55%	64%	63%	62%	Ns
Anti-Toxo	61%	77%	64%	55%	52%	63%	p-value = 0.008881 **
Anti-ASCA	19%	28%	17%	22%	22%	9%	p-value = 0.01866 *
Anti-alpha7 nAChR^b							
>Cut-off	8.7%	10.7%	3.9%	8.3%	21.7%	3.4%	p-value = 1.898e-06 ***
AAbs levels ^a	-1.291	-1.23	-1.48	-1.40	-1.01	-1.38	p-value = 1.597e-06 ***
^a Chisq-test for qualitative variables (color related to the standardized residuals) <div style="text-align: center; margin: 5px 0;">  </div>							
^b Kruskal-wallis followed by dunn's test for multiple comparisons for quantitative variables (p-values adjusted with bonferroni method) ^c Two-way ANOVA (Status & clusters)							

Figure 2:

a



b



c

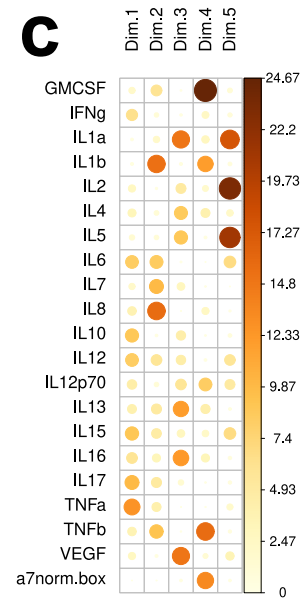


Figure 3:

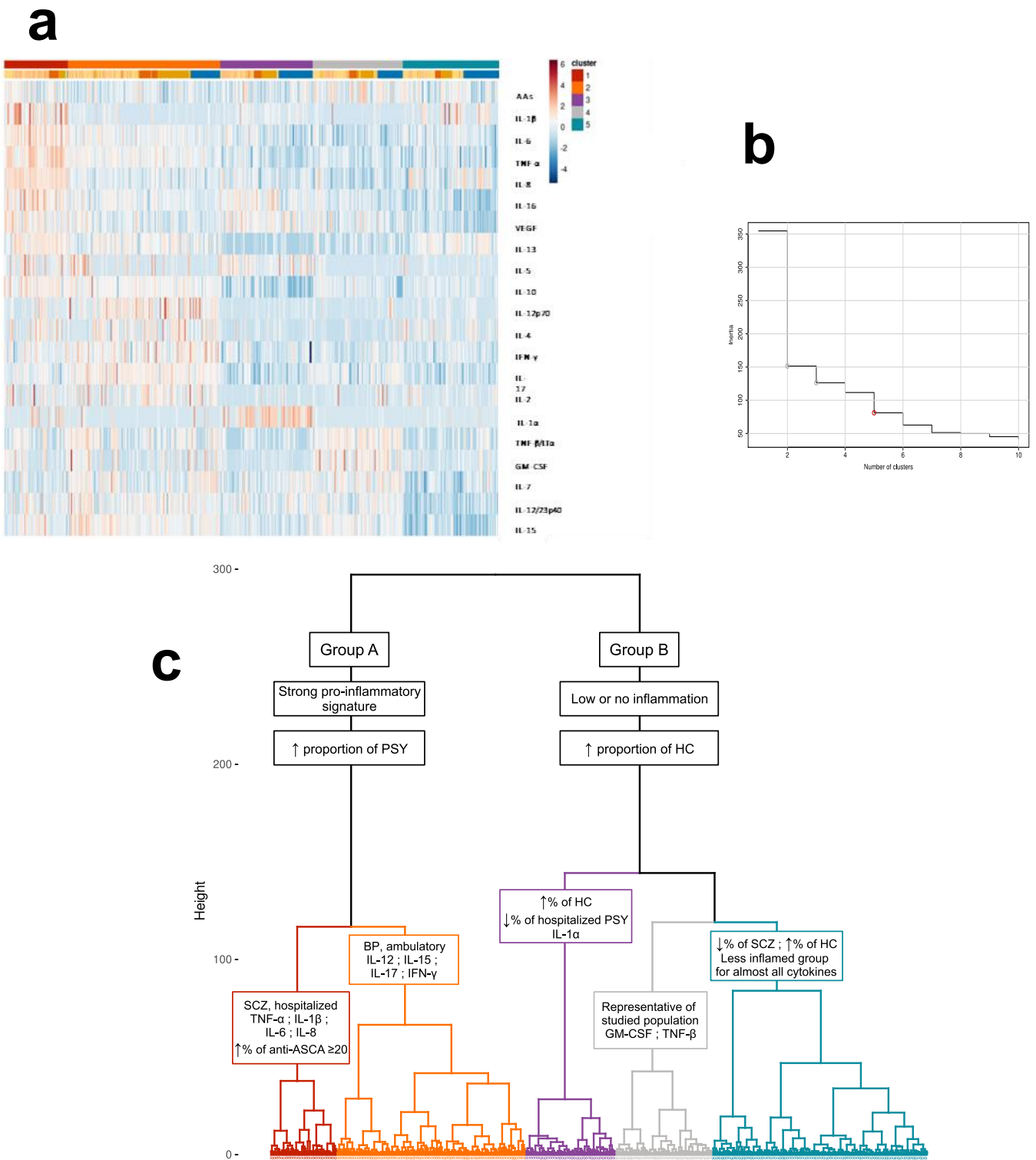
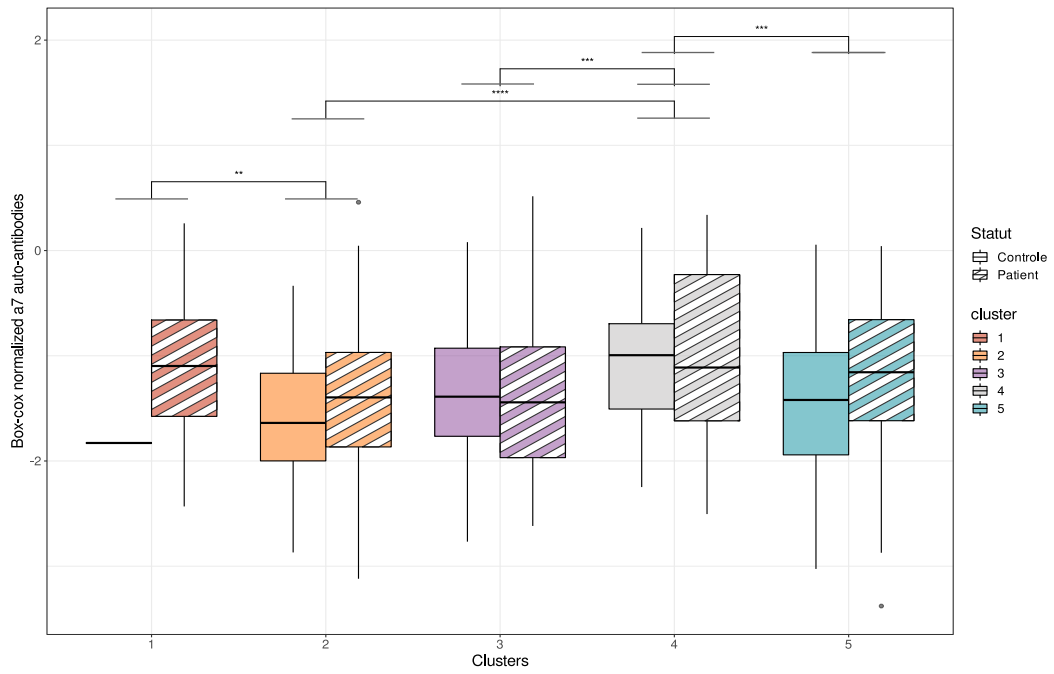


Figure 4:

a



b

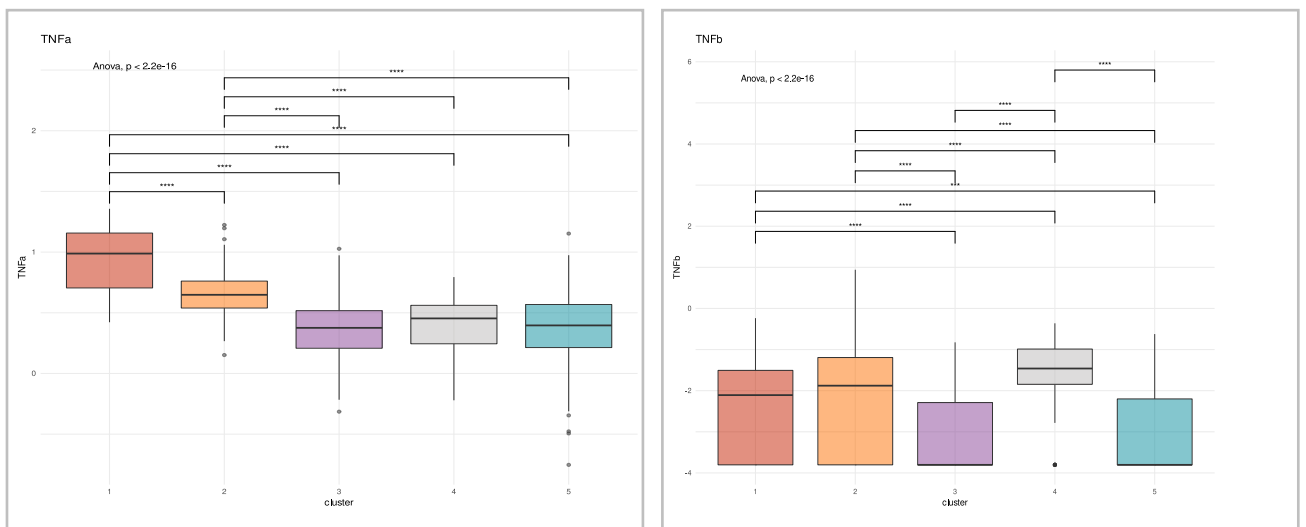
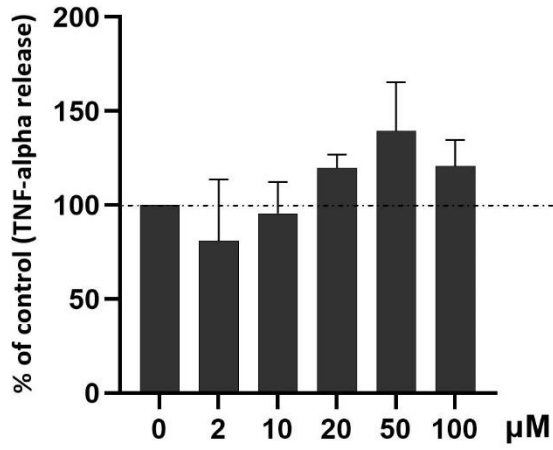
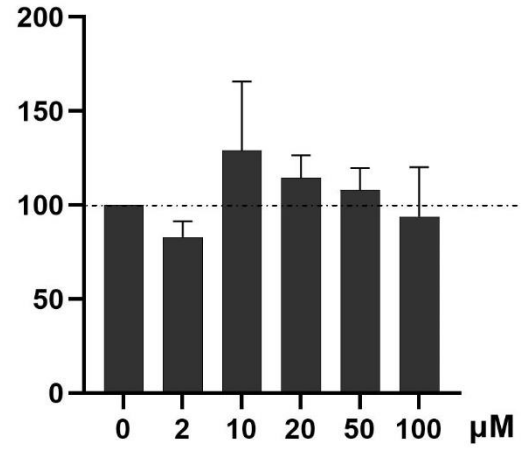


Figure 5:

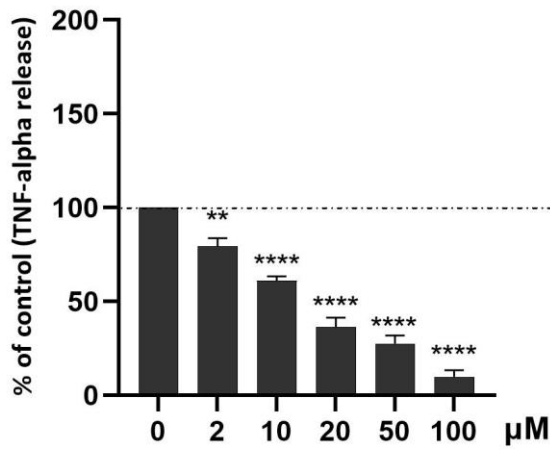
a



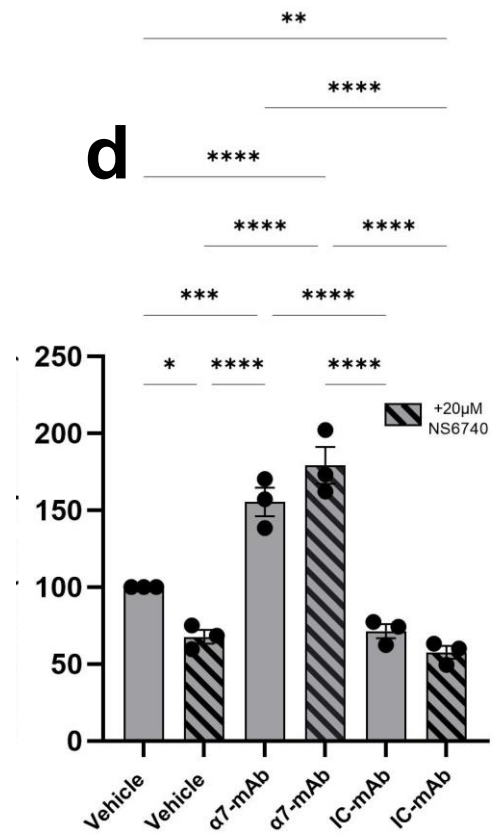
b



c



d



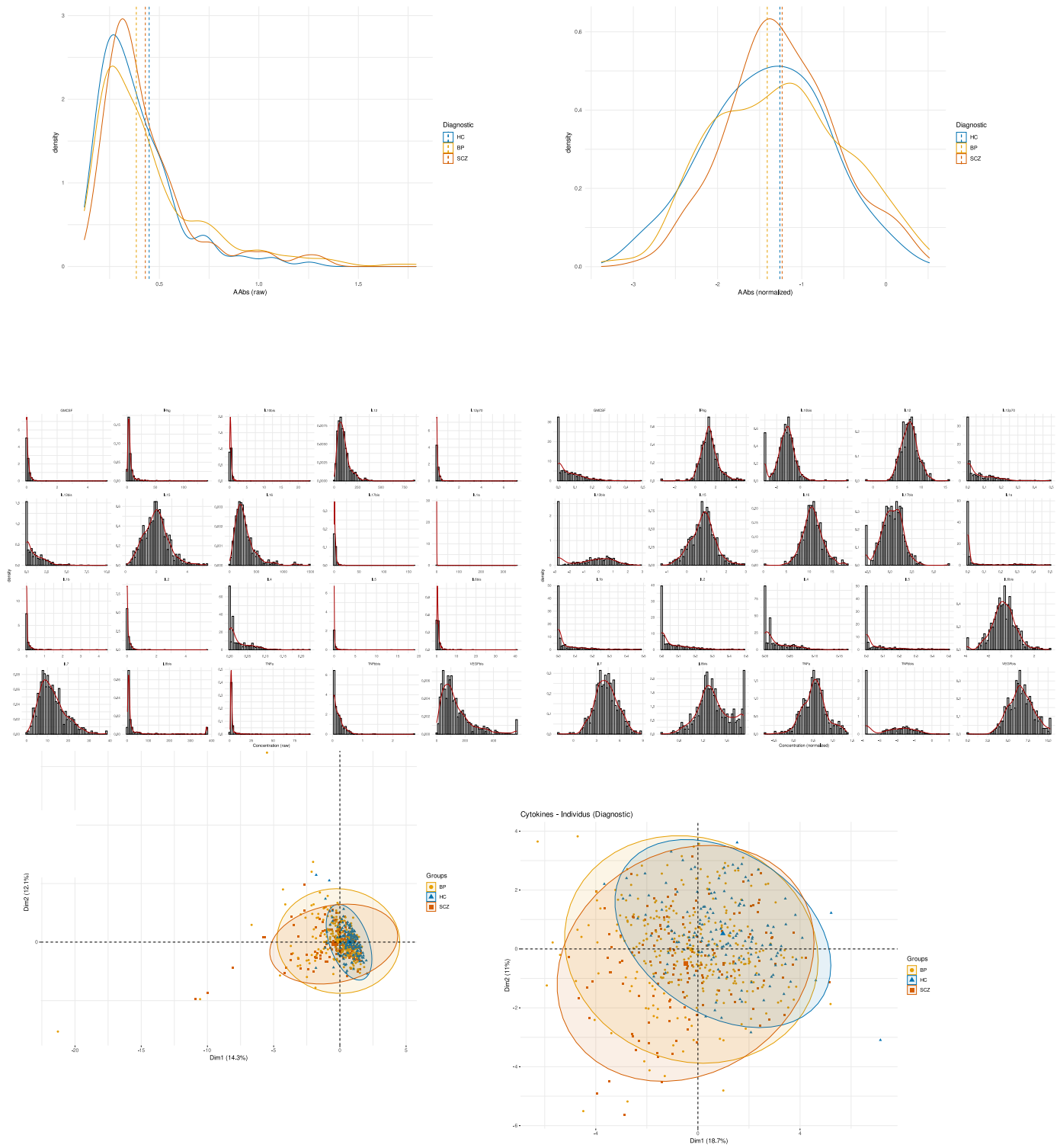
Supplementary Figures & Tables

Supplementary Table 1:

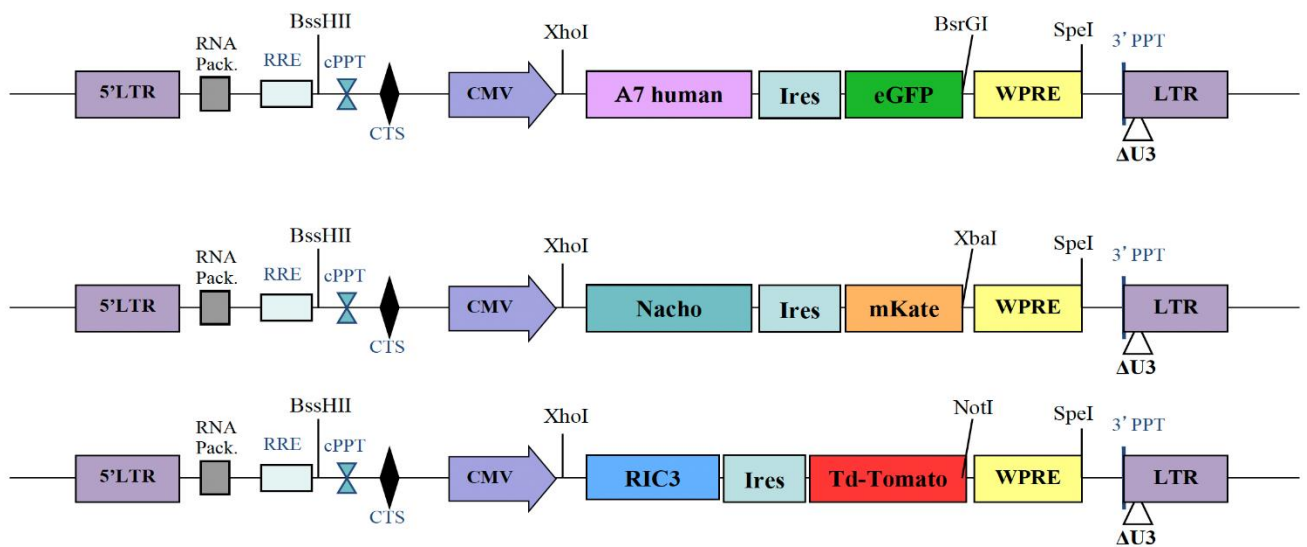
Multiple linear regression: Association between anti- α 7-nAChR-AAb rates, cytokines, age, sex, and diagnosis in the whole population

PREDICTORS (INTERCEPT)	OUTCOME		
	Estimates	CI	p
GMCSF	-0.06	-0.15 – 0.03	0.170
IFNG	0.00	-0.00 – 0.00	0.289
IL1A	-0.00	-0.00 – 0.00	0.710
IL1B	0.04	-0.02 – 0.10	0.149
IL2	0.05	-0.00 – 0.11	0.070
IL4	-0.62	-1.17 – -0.06	0.031
IL5	0.02	-0.00 – 0.03	0.076
IL6BIS	0.01	-0.01 – 0.02	0.367
IL7	0.00	0.00 – 0.01	0.028
IL8	0.00	-0.00 – 0.00	0.955
IL10	-0.01	-0.02 – 0.01	0.485
IL12	0.00	-0.00 – 0.00	0.165
IL12P70	-0.03	-0.07 – 0.00	0.069
IL13	0.00	-0.01 – 0.02	0.568
IL15	-0.04	-0.07 – -0.01	0.005
IL16	-0.00	-0.00 – 0.00	0.161
IL17	-0.00	-0.00 – 0.00	0.987
TNF-A	-0.00	-0.01 – 0.00	0.155
TNF-B	0.06	-0.04 – 0.16	0.206
VEGF	0.00	-0.00 – 0.00	0.177
AGE	0.00	-0.00 – 0.00	0.769
SEXE [M]	0.02	-0.02 – 0.05	0.313
DIAGNOSTIC [BP]	0.08	0.03 – 0.12	0.001
DIAGNOSTIC [SZ]	0.07	0.02 – 0.12	0.011
OBSERVATIONS	584		
R ² / R ² ADJUSTED	0.081 / 0.042		

Supplementary Figure 1: Data normalization after Box-Cox transformation: Left panels are raw data and right panels are transformed data. (a) Anti- $\alpha 7$ -nAChR-AAbs (b) Cytokines (c) PCA plots with AAbs and cytokines



Supplementary Figure 2: Schematic representation of lentiviral vectors used to create CHO-K1 cells expressing the human $\alpha 7$ nAChR :The cDNA of the human $\alpha 7$ nAChR and the two chaperone proteins Nacho and Ric3 was cloned under the control of the CMV promoter and then used to infect cells with a ratio of 5:1:1. Cells were sorted by FACS, individual cells were cloned and clones expressing high levels of $\alpha 7$ nAChR at the plasma membrane were selected by bungarotoxin immuno-staining.



Supplementary materials

Human $\alpha 7$ -nAChR expression in CHO

The plasmid constructs were used to prepare lentiviral particles as already described in Maskos and al. (*Nature* **436**, 103–107 (2005)).

The viral particles are directly added to the cells during their seeding at 10^5 cells/well (DMEM/F12, Gibco, Grand Island, NY) and respecting a ratio of 5 particles of $\alpha 7$ nAChR for 1 particle of each chaperone protein (10 μ g of p24 for $\alpha 7$ nAChR particles and 2 μ g for chaperones).

The day after fresh medium was added to the cells. After 3 days of expression, cells were sorted by FACS (FACS-Aria III; BD Life Sciences, San Jose, US) and cells expressing the 3 reporter genes were seeded in 96 well plates to obtain individual clones. Clones expressing high levels of $\alpha 7$ nAChR at the plasma membrane were selected by bungarotoxin immuno-staining. Briefly, aliquots of clones were fixed with 2% PFA (Santa Cruz Biotechnology, Inc ; Dallas, Texas) for 10 min then rinsed with PBS 1x, saturated 1h at room temperature with PBS 1x + 5% normal horse serum (Gibco, Grand Island, NY) + 1% fish skin gelatin (Sigma, Saint Louis, MO, US). Fluorescent bungarotoxin conjugated (Invitrogen™, Massachusetts, US) was finally incubated 3h at room temperature in PBS 1x + 1% normal horse serum (Gibco, Grand Island, NY) + 0.2% fish skin gelatin (Sigma, Saint Louis, MO, US).

B. Article II : En préparation

Effects of anti-inflammatory drugs targeting the $\alpha 7$ -nicotinic receptors in the Peripheral Blood Mononuclear Cells of subjects with autoantibodies targeting $\alpha 7$ -nicotinic receptors and human monocytic cell line

Estelle Darrau^{1,4}, Hélène Laude^{4,5}, Stéphanie Pons⁴, Laurène Schlick⁴, Marios Zouridakis⁶, Marie-Noelle Ungehauer^{4,5}, Marion Leboyer^{1,2,3} & Uwe Maskos⁴

Affiliations

¹Universit   Paris Est Créteil, INSERM U955, IMRB, Translational NeuroPsychiatry Laboratory, F-94010, Créteil, France.

²AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Département Médico-Universitaire de Psychiatrie et d'Addictologie (DMU IMPACT), Fédération Hospitalo-Universitaire de Médecine de Précision en Psychiatrie (FHU ADAPT), F-94010, France.

³Fondation FondaMental, France.

⁴Institut Pasteur, Université de Paris, Integrative Neurobiology of Cholinergic Systems, CNRS UMR 3571, Paris, France.

⁵Investigation and Access to BioResources (ICAReB) Platform, Paris, France.

⁶Laboratory of Molecular Neurobiology and Immunology, Hellenic Pasteur Institute, Athens, Greece

Corresponding author: estelle.darrau@pasteur.fr

Abstract

α 7-subtype nicotinic receptors are involved in regulating cytokine production in brain and peripheral macrophages. Growing evidence suggest that circulating autoantibodies (AAbs) targeting this receptor could play a role in inflammation and its regulation. In the present paper we showed that the α 7-nAChR specific agonist PNU282987 and its combination with the positive allosteric modulator (PAM) PNU 120596 decreases the LPS-induced TNF- α release in a human monocytic cell line (THP-1) but not in human PBMCs while the partial agonist/silent agonist NS6740 was effective to reduce inflammation both in THP-1 and PBMCs. However, the anti-inflammatory effect was not different between PBMCs from subject with high levels of AAs and subjects with low levels. Interestingly, overnight incubation with anti- α 7 subunit monoclonal antibodies drastically prevented the LPS-induced TNF- α release compared to its isotype control in THP-1 cells. The data obtained here suggest that AAbs status did not interfere with the modulation of LPS-triggered inflammation by PBMCs and that specific anti- α 7 subunit antibodies modulate inflammation by monocytic cell line.

Introduction

The mammalian immune system is a highly complex network involving homeostatic processes allowing a good balance between pro-inflammatory response and the defence of the body and anti-inflammatory processes promoting tissue regeneration and limiting over-inflammation that could lead to sepsis and “cytokine storm” (Bg et al., 2017; J. Wu & Tang, 2020). One of the regulatory processes includes the cholinergic system. In the central nervous system, microglia and astrocytes expressing nicotinic receptors (nAChR) decrease the release of pro-inflammatory factors including cytokines when they are stimulated by acetylcholine (ACh) or nicotine (Pavlov & Tracey, 2005). nAChR are extensively studied in the field of neuropsychiatric, inflammatory, and vascular diseases such as sepsis, chronic pain, and pre-eclampsia models. They are involved in a wide range of complex processes including fast neuronal communication, immune homeostasis, and angiogenesis through canonical and non-canonical pathways (Bakanidze et al., 2013, p. 7; Xu et al., 2019; Zakrzewicz et al., 2017).

In the body, the cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP), encompassing the vagus nerve and Choline Acetyltransferase positive (ChAT+) lymphocytes together, regulate pro-inflammatory cytokines by producing ACh that will bind to the nAChR expressed on macrophages (Kelly et al., 2022). So far, the pentameric $\alpha 7$ -subunit of the nAChR seem to be one of the principal mediators of such processes. Some papers have shown that its activation triggers the inhibition of the transcription factor NF- κ B responsible for pro-inflammatory cytokine transcription through the activation of the JAK2/STAT3 cascade in macrophages (Gong et al., 2022).

One of the first line cytokines is the TNF- α that is mainly produced by activated macrophages, T lymphocytes and natural killer cells during an acute infection and allows the recruitment of other cells to fight the pathogen, clear the debris and repair tissue damages (J.-M. Cavaillon et al., 2003). Although its release allows the system to survive to infections, an excessive release leads to the development of severe pathologies such as inflammatory bowel diseases or rheumatoid arthritis (Slevin & Egan, 2015). Increased TNF- α production has been associated to major neuropsychiatric and neurovascular disorders such as schizophrenia, Alzheimer disease, ischemia, or traumatic brain injuries (S. W. Perry et al., 2002).

Cultured human PBMCs treated with nicotine showed decreased Th1 and Th17 upon inflammatory stimulation (Liu et al., 2014, Mizrahi et al., 2021). Treatment with full agonists such as PNU 282987 were effective to decrease serum TNF- α in murine models of LPS-induced inflammation, sepsis, encephalomyelitis, or pulmonary hypertension (Alzarea & Rahman, 2019, p. 282987; Deng et al., 2019). More recently, studies from Mikkelsen and colleagues have shown that the use of the silent agonist NS6740 that targets $\alpha 7$ -nAChR was also inflammatory on microglial culture. However, other studies have pointed out the presence of autoantibodies (AAbs) targeting $\alpha 7$ -nAChR in the serum of patients with inflammatory diseases such as encephalitis and chronic obstructive pulmonary disease as well as in neuropsychiatric diseases associated to peripheral and brain inflammation. We and others have shown that such autoantibodies targeting $\alpha 7$ -nAChR have a direct impact on the release of pro-inflammatory cytokines (Koval et al., 2011; Skok & Lykhus, 2016; Darrau et al., submission pending).

Here, we aimed to characterize (1) the presence of such serum AAbs in the human serum and (2) the pro-inflammatory response of PBMCs from volunteers with high AAbs levels compared to those with low levels stimulated with the major component of the outer

membrane of Gram-negative bacteria LPS-E. Coli known to trigger strong inflammation that is modulated by cholinergic agents.

Material and methods

Participants

A total of 78 subjects were recruited in the present study and included at the ICAREB platform (Investigation Clinique et Accès aux Ressources Biologiques, Pasteur Institute, France). No specific inclusion criteria were used to constitute the sample since the purpose was to study the general population. Subject's features are detailed in table 1. Then, to further characterize the biological impact of the presence of such AAbs, we decided to select participants with high levels of AAbs and participants with low levels of AAbs.

Cell line and blood samples

The THP-1 cell line (TIB-202, ATCC) was cultured in complete RPMI 1640 medium (Gibco Thermofischer Scientific) supplemented with 10% of heat-inactivated FBS (Thermofischer scientific), 5% penicillin/streptomycin (Thermofischer scientific), 200mM of L-glutamine (Thermofisher scientific) and 0.05mM β -mercaptoethanol. Cells were passaged every week by centrifugation and seed in polypropylene tube at 7×10^5 cells/ml for experiment.

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were processed in the two hours after blood sampling. The blood was collected into heparinised tubes and kept at room temperature until cell isolation by density gradient with Ficoll® et Diatrizoate (CMSSML01-01; Eurobio scientific). Briefly, cells were diluted into Dulbecco's Phosphate Buffer Saline 1X (1:1) at room temperature and 30 mL of the mix was deposited on 15ml of gradient's solution. Then, the tubes were centrifuged at 800g during 20mn without brake. After centrifugation, the ring of cells was collected with a Pasteur pipette and resuspended in cold DPBS 1x and centrifuged again at 300g during 8 min at 4°C. The supernatant was flicked out, and cells were resuspended into warm

RPMI 1640 before to be counted with an automated cell counter. After counting, PBMCs were seed at 1M cells/ml in RPMI 1640 supplemented with 10% FBS and 200mM L-glutamine in T75 flask for 24h rest.

Antibodies and pharmacological agents

For experiments, THP-1 and PBMCs were seeded in polypropylene tubes in complete medium at 37°C in a humidified atmosphere with 5% CO². Cells were incubated overnight with mouse monoclonal antibodies (mAb) targeting the $\alpha 7$ /dup $\alpha 7$ subunit of the nAChR (MA531691, Thermofischer scientific) or its isotype control (Rockland Immunochemicals, Pennsylvania, US). The cells were challenged with 1 μ g/ml of LPS E. COLI (O111-B4, Sigma-Aldrich) and pre-treated either with vehicle (DMSO used to reconstitute reagents), 20 μ M PNU280987 (Abcam, ab120558), a combination of 20 μ M PNU280987 and 20 μ M PNU120596 (Abcam, ab120559) or 20 μ M of NS6740 (Tocris, 6139).

TNF- α release assay

Cell supernatant was taken before adding LPS E. Coli and 6 hours after incubation, aliquoted and kept at -80°C until processing. TNF- α release in supernatant was measured according to manufacturer's protocol with Enzyme-linked immunosorbent assay (DuoSet, TNF- α human, R&D system, Minneapolis, MN, USA). Plates were read at 450 nm with a plate reader from BioRad and optical density measured at 570nm was subtracted.

Statistical analysis

All the data presented in this study were analysed with GraphPad Prism (version 8.0.0) for windows with a statistical significance set at <0.05 (parametric data were analyzed with one-

way ANOVA followed by a Holm Sidak's test for multiple comparisons and non-parametrical with Kruskal-Wallis followed by Dunn's test.

Results:

Our study sample includes 79 volunteers and was made up of 52% women and an average age of 33 years. The level of circulating C-Reactive protein was low (1mg.L on average) (Fig1.B). However, anti- $\alpha 7$ -nAChR-AAbs were detectable in the serum of the participants by ELISA and the binding on the native form of the receptors was verified with immunostaining on CHO cells stably expressing the $\alpha 7$ -nAChR (Fig.1A and C). The levels of AAbs were not impacted by the age ($F=1.819$, $p>0.05$), the sex ($F=0.8269$, $p>0.05$), the tobacco consumption ($F=0.4656$, $p>0.05$), or the C-reactive-protein levels ($F=0.6810$, $p>0.05$).

Functional studies with THP-1 cell line have shown that overnight incubation with a commercial monoclonal antibody targeting the $\alpha 7$ -nAChR (mAb) significantly decrease the LPS-triggered TNF- α release from monocyte compared to its isotype control (Fig. 2A). None of the pharmacological agents targeting the nAChR were effective to decrease the TNF- α release in the condition of isotype control whereas the combination agonist/PAM and the silent agonist NS6740 decreased the release of LPS-triggered TNF- α in the control condition which was an overnight incubation with PBS1x (Fig. 2B, $F=19.69$, $p<0.05$).

In human PBMCs (Fig. 3A), the full agonist PNU 282987 (20 μ M) and the combination with the PAM PNU 120596 (20 μ M each) did not decrease the TNF- α release by PBMCs challenged with LPS-E coli (respectively 102% and 119% of the control response). However, similar to previous results in THP-1, the silent agonist NS6740 (20 μ M) significantly decreased the TNF- α release by PBMCs (Kruskal-Wallis test followed by Dunn's test for multiple comparisons mean rank difference= 11.50, $p=0.03$; Fig. 3B). However, the differences were not

significant when we have compared the % of TNF-release from subjects with high levels of AAbs (N=5) and subjects with low levels (N=3) (Kruskal Wallis test = 11.11, $p = 0.085$; Fig. 3C).

Discussion

The data presented here are in line with previous studies showing that pharmacological agents promoting a desensitized state of the $\alpha 7$ -nAChR play an anti-inflammatory effect compared to classical full agonists as previously demonstrated by the team of Siniavin et al., (2020). However, here it seems that overnight incubation with $\alpha 7$ -nAChR mAb did not exacerbate the LPS-triggered pro-inflammatory response as it has been described in the paper of Kalachnyk et al. (2014). In that paper, the PNU282987 was effective to reduce LPS-induced IL-6 release in the U937 cell line and not U373 that are both from glioblastoma. These results led to the hypothesis that the data obtained in the present study and the literature could be explained by a differential expression of nAChR within the different cellular subtypes and cell lines used. Indeed, differences in post-transcriptional modifications could directly interfere with the functioning of the nAChR and its sensitivity to the different ligands. Furthermore, we still do not have any evidence of the functional role of the human specific partial duplication of the CHRNA7 coding for the truncated protein dup $\alpha 7$ (Araud et al., 2011). Since the incubation with LPS has been involved in the negative regulation of CHRFAM7A during inflammation, we can suppose that the CHRFAM7A plays a major role in the regulation of inflammation (Benfante et al., 2011). According to previous studies that have published the shared amino acids between the dup $\alpha 7$ and the $\alpha 7$, we can postulate that the mAb used in the present paper targets both the $\alpha 7$ and dup $\alpha 7$ protein. Thus, it might alter the two types of subunits. Further studies using human cells expressing only the $\alpha 7$ or only the dup $\alpha 7$ are needed to determine the effect of such mAb. Here, we tried to keep the system the most “physiological” as possible by using

whole PBMCs that include monocytes, ACh secreting cells and AAs secreting B lymphocytes. PBMCs from people with high levels of AAs previously measured in serum regulate similarly the LPS-induced TNF- α release than PBMCs from subjects with low levels. We can suppose that AAbs produced in humans are not as efficient as the mAb and can target different nAChR epitopes that do not alter the receptor function. The regulation of nAChR by circulating AAs could represent a new mechanism in the regulation of inflammatory processes.

Références

- Abbas, M., Alzarea, S., Papke, R. L., & Rahman, S. (s. d.). Effects of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Positive Allosteric Modulator on BDNF, NKCC1 and KCC2 Expression in the Hippocampus following Lipopolysaccharide-Induced Allodynia and Hyperalgesia in a Mouse Model of Inflammatory Pain. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 20(4), 366-377.
- Abbas, M., Alzarea, S., Papke, R. L., & Rahman, S. (2021). Effects of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Positive Allosteric Modulator on BDNF, NKCC1 and KCC2 Expression in the Hippocampus following Lipopolysaccharide-Induced Allodynia and Hyperalgesia in a Mouse Model of Inflammatory Pain. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 20(4), 366-377. <https://doi.org/10.2174/1871527319666201230102616>
- Abrams, D. J., Rojas, D. C., & Arciniegas, D. B. (2008). Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(6), 1089-1109.
- Al-Diwani, A. A. J., Pollak, T. A., Irani, S. R., & Lennox, B. R. (2017). Psychosis : An autoimmune disease? *Immunology*, 152(3), 388-401. <https://doi.org/10.1111/imm.12795>
- Alevy, Y. G., Tucker, J., & Mohanakumar, T. (1992). CD32A (Fc γ RIIa) mRNA expression and regulation in blood monocytes and cell lines. *Molecular Immunology*, 29(11), 1289-1297. [https://doi.org/10.1016/0161-5890\(92\)90165-T](https://doi.org/10.1016/0161-5890(92)90165-T)
- Alkondon, M., & Albuquerque, E. X. (2005). Nicotinic Receptor Subtypes in Rat Hippocampal Slices Are Differentially Sensitive to Desensitization and Early in Vivo Functional Up-Regulation by Nicotine and to Block by Bupropion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313(2), 740-750. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.081232>

- Alzarea, S., Abbas, M., Ronan, P. J., Lutfy, K., & Rahman, S. (2022). The Effect of an α -7 Nicotinic Allosteric Modulator PNU120596 and NMDA Receptor Antagonist Memantine on Depressive-like Behavior Induced by LPS in Mice : The Involvement of Brain Microglia. *Brain Sciences*, 12(11), Art. 11. <https://doi.org/10.3390/brainsci12111493>
- Alzarea, S., & Rahman, S. (2019). Alpha-7 nicotinic receptor allosteric modulator PNU120596 prevents lipopolysaccharide-induced anxiety, cognitive deficit and depression-like behaviors in mice. *Behavioural Brain Research*, 366, 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.019>
- Aminoff, S. R., Onyeka, I. N., Ødegaard, M., Simonsen, C., Lagerberg, T. V., Andreassen, O. A., Romm, K. L., & Melle, I. (2022). Lifetime and point prevalence of psychotic symptoms in adults with bipolar disorders : A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 1-13. <https://doi.org/10.1017/S003329172200201X>
- Ananth, J., Swartz, R., Burgoyne, K., & Gadasally, R. (1994). Hepatic disease and psychiatric illness : Relationships and treatment. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 62(3-4), 146-159. <https://doi.org/10.1159/000288917>
- Ando, Y., Shimazaki, H., Shiota, K., Tetsuka, S., Nakao, K., Shimada, T., Kurata, K., Kuroda, J., Yamashita, A., Sato, H., Sato, M., Eto, S., Onishi, Y., Tanaka, K., & Kato, S. (2016). Prevalence of elevated serum anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody titers in patients presenting exclusively with psychiatric symptoms : A comparative follow-up study. *BMC Psychiatry*, 16, 226. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0948-9>
- Andrzejak, E., Rabinovitch, E., Kreye, J., Prüss, H., Rosenmund, C., Ziv, N. E., Garner, C. C., & Ackermann, F. (2022). Patient-Derived Anti-NMDAR Antibody Disinhibits Cortical Neuronal Networks through Dysfunction of Inhibitory Neuron Output. *Journal of Neuroscience*, 42(15), 3253-3270. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1689-21.2022>

- Araud, T., Graw, S., Berger, R., Lee, M., Neveu, E., Bertrand, D., & Leonard, S. (2011). The chimeric gene *CHRFAM7A*, a partial duplication of the *CHRNA7* gene, is a dominant negative regulator of $\alpha 7$ *nAChR function. *Biochemical Pharmacology*, *82*(8), 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.06.018>
- Aripaka, S. S., & Mikkelsen, J. D. (2020). Anti-Inflammatory Effect of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulators on BV2 Cells. *Neuroimmunomodulation*, *27*(4), 194-202. <https://doi.org/10.1159/000513197>
- Ashok, A. H., Baugh, J., & Yeragani, V. K. (2012). Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). *Indian Journal of Psychiatry*, *54*(1), 95-96. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.94660>
- Avramopoulou, V., Mamalaki, A., & Tzartos, S. J. (2004). Soluble, oligomeric, and ligand-binding extracellular domain of the human alpha7 acetylcholine receptor expressed in yeast : Replacement of the hydrophobic cysteine loop by the hydrophilic loop of the ACh-binding protein enhances protein solubility. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(37), 38287-38293. <https://doi.org/10.1074/jbc.m402533200>
- Ayesh, B. M., Al-Masri, R., & Abed, A. A. (2018). *CHRNA5* and *CHRNA3* polymorphism and lung cancer susceptibility in Palestinian population. *BMC Research Notes*, *11*, 218. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3310-0>
- Baethge, C., Baldessarini, R. J., Freudenthal, K., Streeruwitz, A., Bauer, M., & Bschor, T. (2005). Hallucinations in bipolar disorder : Characteristics and comparison to unipolar depression and schizophrenia. *Bipolar Disorders*, *7*(2), 136-145. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00175.x>
- Báez-Pagán, C. A., Delgado-Vélez, M., & Lasalde-Dominicci, J. A. (2015). Activation of the Macrophage $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor and Control of Inflammation. *Journal*

- of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 10(3), 468-476. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9601-5>
- Bagdas, D., Wilkerson, J. L., Kulkarni, A., Toma, W., AlSharari, S., Gul, Z., Lichtman, A. H., Papke, R. L., Thakur, G. A., & Damaj, M. I. (2016). The $\alpha 7$ nicotinic receptor dual allosteric agonist and positive allosteric modulator GAT107 reverses nociception in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *British Journal of Pharmacology*, 173(16), 2506-2520. <https://doi.org/10.1111/bph.13528>
- Baird, A., Coimbra, R., Dang, X., Eliceiri, B. P., & Costantini, T. W. (2016). Up-regulation of the human-specific CHRFAM7A gene in inflammatory bowel disease. *BBA Clinical*, 5, 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.12.003>
- Bakanidze, G., Roinishvili, M., Chkonia, E., Kitzrow, W., Richter, S., Neumann, K., Herzog, M. H., Brand, A., & Puls, I. (2013). Association of the Nicotinic Receptor $\alpha 7$ Subunit Gene (CHRNA7) with Schizophrenia and Visual Backward Masking. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 133. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00133>
- Balu, D. T. (2016). The NMDA Receptor and Schizophrenia : From Pathophysiology to Treatment. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 76, 351-382. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.01.006>
- Barbero, J. D., Palacín, A., Serra, P., Solé, M., Ortega, L., Cabezas, Á., Montalvo, I., Algora, M. J., Martorell, L., Vilella, E., Sánchez-Gistau, V., & Labad, J. (2020). Association between anti-thyroid antibodies and negative symptoms in early psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 14(4), 470-475. <https://doi.org/10.1111/eip.12873>
- Beer, M. D. (1996). Psychosis : A history of the concept. *Comprehensive Psychiatry*, 37(4), 273-291. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(96\)90007-3](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(96)90007-3)

- Ben Mkaddem, S., Hayem, G., Jönsson, F., Rossato, E., Boedec, E., Boussetta, T., El Benna, J., Launay, P., Goujon, J.-M., Benhamou, M., Bruhns, P., & Monteiro, R. C. (2014). Shifting FcγRIIA-ITAM from activation to inhibitory configuration ameliorates arthritis. *The Journal of Clinical Investigation*, *124*(9), 3945-3959. <https://doi.org/10.1172/JCI74572>
- Benfante, R., Antonini, R. A., De Pizzol, M., Gotti, C., Clementi, F., Locati, M., & Fornasari, D. (2011). Expression of the α7 nAChR subunit duplicate form (CHRFAM7A) is down-regulated in the monocytic cell line THP-1 on treatment with LPS. *Journal of Neuroimmunology*, *230*(1), 74-84. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.09.008>
- Benros, M. E., Nielsen, P. R., Nordentoft, M., Eaton, W. W., Dalton, S. O., & Mortensen, P. B. (2011). Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia : A 30-year population-based register study. *The American Journal of Psychiatry*, *168*(12), 1303-1310. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030516>
- Bergink, V., Gibney, S. M., & Drexhage, H. A. (2014). Autoimmunity, Inflammation, and Psychosis : A Search for Peripheral Markers. *Biological Psychiatry*, *75*(4), 324-331. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.037>
- Bernik, T. R., Friedman, S. G., Ochani, M., DiRaimo, R., Ulloa, L., Yang, H., Sudan, S., Czura, C. J., Ivanova, S. M., & Tracey, K. J. (2002). Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of Experimental Medicine*, *195*(6), 781-788. <https://doi.org/10.1084/jem.20011714>
- Bertrand, D., & Terry, A. V. (2018). The wonderland of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Biochemical Pharmacology*, *151*, 214-225. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.12.008>
- Besson, M., David, V., Baudonnat, M., Cazala, P., Guilloux, J.-P., Reperant, C., Cloez-Tayarani, I., Changeux, J.-P., Gardier, A. M., & Granon, S. (2012). Alpha7-nicotinic receptors

- modulate nicotine-induced reinforcement and extracellular dopamine outflow in the mesolimbic system in mice. *Psychopharmacology*, 220(1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2422-1>
- Bg, C., Fk, S., & Gf, W. (2017). Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars in Immunopathology*, 39(5). <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>
- Bhattacharya, P., Thirupathi, M., Elshabrawy, H. A., Alharshawi, K., Kumar, P., & Prabhakar, B. S. (2015). GM-CSF : An Immune Modulatory Cytokine that can Suppress Autoimmunity. *Cytokine*, 75(2), 261-271. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.030>
- Binks, S., Varley, J., Lee, W., Makuch, M., Elliott, K., Gelfand, J. M., Jacob, S., Leite, M. I., Maddison, P., Chen, M., Geschwind, M. D., Grant, E., Sen, A., Waters, P., McCormack, M., Cavalleri, G. L., Barnardo, M., Knight, J. C., & Irani, S. R. (2018). Distinct HLA associations of LGI1 and CASPR2-antibody diseases. *Brain: A Journal of Neurology*, 141(8), 2263-2271. <https://doi.org/10.1093/brain/awy109>
- Borroni, V., & Barrantes, F. J. (2021). Homomeric and Heteromeric $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Some Central Nervous System Diseases. *Membranes*, 11(9), 664. <https://doi.org/10.3390/membranes11090664>
- Box, G. E. P., & Cox, D. R. (s. d.). *An Analysis of Transformations*. 43.
- Brambilla, P., Bellani, M., Isola, M., Bergami, A., Marinelli, V., Dusi, N., Rambaldelli, G., Tansella, M., Finardi, A. M., Martino, G., Perlini, C., & Furlan, R. (2014). Increased M1/decreased M2 signature and signs of Th1/Th2 shift in chronic patients with bipolar disorder, but not in those with schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 4, e406. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.46>
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Jankowski, Z., Kumaratilake, J., Henneberg, M., & Gos, T. (2014). The Role of Dopamine

- in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective : Old Fashioned, but Still in Vogue. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 47. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 383-402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
- Buhrmann, C., Shayan, P., Aggarwal, B. B., & Shakibaei, M. (2013). Evidence that TNF- β (lymphotoxin α) can activate the inflammatory environment in human chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy*, 15(6), R202. <https://doi.org/10.1186/ar4393>
- Bursztajn, S., & Gershon, M. D. (1977). Discrimination between nicotinic receptors in vertebrate ganglia and skeletal muscle by alpha-bungarotoxin and cobra venoms. *The Journal of Physiology*, 269(1), 17-31. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1977.sp011890>
- Burton, C. Z., Ryan, K. A., Kamali, M., Marshall, D. F., Harrington, G., McInnis, M. G., & Tso, I. F. (2018). Psychosis in Bipolar Disorder : Does It Represent a More 'Severe' Illness? *Bipolar disorders*, 20(1), 18-26. <https://doi.org/10.1111/bdi.12527>
- Cahalan, S. (2016). Anti-N-Methyl-D-Aspartate Encephalitis : A Patient's Perspective. *Biological Psychiatry*, 79(9), 708-709. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.03.1046>
- Calabrese, J., & Khalili, Y. A. (2022). Psychosis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546579/>
- Calmon-Hamaty, F., Combe, B., Hahne, M., & Morel, J. (2011). Lymphotoxin α revisited : General features and implications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 13(4), 232. <https://doi.org/10.1186/ar3376>

- Cano, R. L. E., & Lopera, H. D. E. (2013). Introduction to T and B lymphocytes. In *Autoimmunity : From Bench to Bedside [Internet]*. El Rosario University Press. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>
- Cardno, A. G., Rijsdijk, F. V., Sham, P. C., Murray, R. M., & McGuffin, P. (2002). A Twin Study of Genetic Relationships Between Psychotic Symptoms. *American Journal of Psychiatry*, *159*(4), 539-545. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.539>
- Cardno, A. G., Rijsdijk, F. V., West, R. M., Gottesman, I. I., Craddock, N., Murray, R. M., & McGuffin, P. (2012). A TWIN STUDY OF SCHIZOAFFECTIVE-MANIA, SCHIZOAFFECTIVE-DEPRESSION AND OTHER PSYCHOTIC SYNDROMES. *American Journal of Medical Genetics*, *159B*(2), 172-182. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32011>
- Cavaillon, J. M. (1994). Cytokines and macrophages. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, *48*(10), 445-453. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0753-3322(94)90005-1)
- Cavaillon, J.-M., Adib-Conquy, M., Fitting, C., Adrie, C., & Payen, D. (2003). Cytokine cascade in sepsis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, *35*(9), 535-544. <https://doi.org/10.1080/00365540310015935>
- Champtiaux, N., & Changeux, J.-P. (2004). Knockout and knockin mice to investigate the role of nicotinic receptors in the central nervous system. In *Progress in Brain Research* (Vol. 145, p. 233-251). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)45016-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)45016-4)
- Chan, K., Nestor, J., Huerta, T. S., Certain, N., Moody, G., Kowal, C., Huerta, P. T., Volpe, B. T., Diamond, B., & Wollmuth, L. P. (2020). Lupus autoantibodies act as positive allosteric modulators at GluN2A-containing NMDA receptors and impair spatial memory. *Nature Communications*, *11*, 1403. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15224-w>

- Chandley, M. J., Miller, M. N., Kwasigroch, C. N., Wilson, T. D., & Miller, B. E. (2009). Increased antibodies for the alpha7 subunit of the nicotinic receptor in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *109*(1-3), 98-101. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.01.023>
- Changeux, J. P., Kasai, M., & Lee, C. Y. (1970). Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *67*(3), 1241-1247. <https://doi.org/10.1073/pnas.67.3.1241>
- Changeux, J.-P. (2020). Golden Anniversary of the Nicotinic Receptor. *Neuron*, *107*(1), 14-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.05.026>
- Chen, C.-H., Cheng, M.-C., Liu, C.-M., Liu, C.-C., Lin, K.-H., & Hwu, H.-G. (2017). Seroprevalence survey of selective anti-neuronal autoantibodies in patients with first-episode schizophrenia and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *190*, 28-31. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.012>
- Chen, X., Li, C., Smith, R. C., Xiao, Z., & Wang, J. (2011). Differential sensory gating functions between smokers and non-smokers among drug-naive first episode schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, *188*(3), 327-333. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.12.009>
- Cheng, Q., & Yakel, J. L. (2015). The effect of $\alpha 7$ nicotinic receptor activation on glutamatergic transmission in the hippocampus. *Biochemical Pharmacology*, *97*(4), 439-444. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.07.015>
- Chernyavsky, A. I., Arredondo, J., Skok, M., & Grando, S. A. (2010). Auto/paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like U937 cells through nicotinic receptors. *International Immunopharmacology*, *10*(3), 308-315. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.12.001>

- Chokhawala, K., & Stevens, L. (2022). Antipsychotic Medications. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>
- Chrestia, J. F., Bruzzone, A., Esandi, M. del C., & Bouzat, C. (2021). Tyrosine phosphorylation differentially fine-tunes ionotropic and metabotropic responses of human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *78*(13), 5381-5395. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03853-3>
- Cimpianu, C.-L., Strube, W., Falkai, P., Palm, U., & Hasan, A. (2017). Vagus nerve stimulation in psychiatry: A systematic review of the available evidence. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *124*(1), 145-158. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1642-2>
- Cobb, B. A. (2020). The history of IgG glycosylation and where we are now. *Glycobiology*, *30*(4), 202-213. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwz065>
- Corringer, P.-J., Poitevin, F., Prevost, M. S., Sauguet, L., Delarue, M., & Changeux, J.-P. (2012). Structure and Pharmacology of Pentameric Receptor Channels: From Bacteria to Brain. *Structure*, *20*(6), 941-956. <https://doi.org/10.1016/j.str.2012.05.003>
- Costantini, T. W., Coimbra, R., Weaver, J. L., & Eliceiri, B. P. (2022a). CHRFAM7A expression in mice increases resiliency after injury. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]*, *71*(1), 9-11. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01519-1>
- Costantini, T. W., Coimbra, R., Weaver, J. L., & Eliceiri, B. P. (2022b). Precision targeting of the vagal anti-inflammatory pathway attenuates the systemic inflammatory response to burn injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *92*(2), 323-329. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003470>

- Cullen, A. E., Holmes, S., Pollak, T. A., Blackman, G., Joyce, D. W., Kempton, M. J., Murray, R. M., McGuire, P., & Mondelli, V. (2019). Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis : A Meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *85*(1), 35-48. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.016>
- Dahan, S., Bragazzi, N. L., Yogev, A., Bar-Gad, M., Barak, V., Amital, H., & Amital, D. (2018). The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *268*, 467-472. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.041>
- Dale, H. H., Feldberg, W., & Vogt, M. (1936). Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *The Journal of Physiology*, *86*(4), 353-380. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1936.sp003371>
- Dale, R. C., & Nosadini, M. (2018). Infection-triggered autoimmunity : The case of herpes simplex virus type 1 and anti-NMDAR antibodies. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, *5*(4). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000471>
- Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., Geis, C., Lancaster, E., Titulaer, M. J., Rosenfeld, M. R., & Graus, F. (2019). An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists : Mechanisms and models. *The Lancet Neurology*, *18*(11), 1045-1057. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
- Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S. K., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., & Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis : Case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet. Neurology*, *7*(12), 1091-1098. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)

- Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H., Masjuan, J., Rossi, J. E., Voloschin, A., Baehring, J. M., Shimazaki, H., Koide, R., King, D., Mason, W., Sansing, L. H., Dichter, M. A., Rosenfeld, M. R., & Lynch, D. R. (2007). Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*, *61*(1), 25-36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
- Dang, X., Eliceiri, B. P., Baird, A., & Costantini, T. W. (2015). CHRFA7A : A human-specific α 7-nicotinic acetylcholine receptor gene shows differential responsiveness of human intestinal epithelial cells to LPS. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *29*(6), 2292-2302. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268037>
- Dani, J. A. (2015). Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Structure and Function and Response to Nicotine. *International Review of Neurobiology*, *124*, 3-19. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2015.07.001>
- Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, *21*(2), 153-160. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.09.006>
- De Picker, L. J., Victoriano, G. M., Richards, R., Gorvett, A. J., Lyons, S., Buckland, G. R., Tofani, T., Norman, J. L., Chatelet, D. S., Nicoll, J. A. R., & Boche, D. (2021). Immune environment of the brain in schizophrenia and during the psychotic episode : A human post-mortem study. *Brain, Behavior, and Immunity*, *97*, 319-327. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.017>
- Debnath, M., Berk, M., Leboyer, M., & Tamouza, R. (2018). The MHC/HLA Gene Complex in Major Psychiatric Disorders : Emerging Roles and Implications. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, *5*(2), 179-188. <https://doi.org/10.1007/s40473-018-0155-8>

- Demler, T. L. (2011). Challenging the Hypothesized Link to Season of Birth in Patients with Schizophrenia. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 8(9), 14-19.
- Demontis, D., Rajagopal, V. M., Thorgeirsson, T. E., Als, T. D., Grove, J., Leppälä, K., Gudbjartsson, D. F., Pallesen, J., Hjorthøj, C., Reginsson, G. W., Tyrfingsson, T., Runarsdottir, V., Qvist, P., Christensen, J. H., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Huckins, L. M., Stahl, E. A., Timmermann, A., ... Børglum, A. D. (2019). Genome-wide association study implicates CHRNA2 in cannabis use disorder. *Nature Neuroscience*, 22(7), 1066-1074. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0416-1>
- Deng, Y., Guo, S.-L., Wei, B., Gao, X.-C., Zhou, Y.-C., & Li, J.-Q. (2019). Activation of Nicotinic Acetylcholine $\alpha 7$ Receptor Attenuates Progression of Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension in Rats by Downregulating the NLRP3 Inflammasome. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 128. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00128>
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (s. d.). DSM Library. Consulté 27 octobre 2022, à l'adresse <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Dickerson, F. B., Boronow, J. J., Stallings, C., Origoni, A. E., Ruslanova, I., & Yolken, R. H. (2003). Association of Serum Antibodies to Herpes Simplex Virus 1 With Cognitive Deficits in Individuals With Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(5), 466-472. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.5.466>
- Dickerson, F., Boronow, J., Stallings, C., Origoni, A., & Yolken, R. (2007). The lymphotoxin Cys13Arg polymorphism and cognitive functioning in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 89(1), 173-176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.015>

- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., Alaedini, A., & Yolken, R. (2011). Markers of gluten sensitivity and celiac disease in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 13(1), 52-58. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00894.x>
- Dickerson, F., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Vaughan, C., Khushalani, S., Schroeder, J., & Yolken, R. H. (2013). Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 64(1), 44-50. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200143>
- Dimitrov, J. D., Planchais, C., Roumenina, L. T., Vassilev, T. L., Kaveri, S. V., & Lacroix-Desmazes, S. (2013). Antibody polyreactivity in health and disease : Statu variabilis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 191(3), 993-999. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300880>
- Dineley, K. T., Pandya, A. A., & Yakel, J. L. (2015). Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(2), 96-108. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.12.002>
- Dooms, H. (2013). Interleukin-7 : Fuel for the autoimmune attack. *Journal of Autoimmunity*, 45, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.06.007>
- Drake, R. J., Haley, C. J., Akhtar, S., & Lewis, S. W. (2000). Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 177(6), 511-515. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.6.511>
- Drancourt, N., Etain, B., Lajnef, M., Henry, C., Raust, A., Cochet, B., Mathieu, F., Gard, S., MBailara, K., Zanouy, L., Kahn, J. P., Cohen, R. F., Wajsbrot-Elgrabli, O., Leboyer, M., Scott, J., & Bellivier, F. (2013). Duration of untreated bipolar disorder : Missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(2), 136-144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x>

- Duan, F., Zhao, S., Xia, C., Ren, Z., Yuan, N., Xie, L., Wang, L., Xiong, Y., Yu, P., Chen, Y., Tian, J., Dai, J., Lu, J., Xia, Y., Liu, X., Chen, C., & Liu, C. (2022). Changes of immune-related factors in the blood of schizophrenia and bipolar disorder patients receiving monotherapy. *Translational Psychiatry, 12*, 212. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01968-0>
- Dunleavy, C., Elsworth, R. J., Upthegrove, R., Wood, S. J., & Aldred, S. (2022). Inflammation in first-episode psychosis: The contribution of inflammatory biomarkers to the emergence of negative symptoms, a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 146*(1), 6-20. <https://doi.org/10.1111/acps.13416>
- Duong, S. L., & Prüss, H. (2022). Molecular disease mechanisms of human antineuronal monoclonal autoantibodies. *Trends in Molecular Medicine, S1471-4914*(22)00259-3. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.09.011>
- Eaton, W. W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C.-Y., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2006). Association of schizophrenia and autoimmune diseases: Linkage of Danish national registers. *The American Journal of Psychiatry, 163*(3), 521-528. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.521>
- Eaton, W. W., Pedersen, M. G., Nielsen, P. R., & Mortensen, P. B. (2010). Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar disorders, 12*(6), 638-646. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x>
- Edwards, Z., & Preuss, C. V. (2022). GABA Receptor Positive Allosteric Modulators. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554443/>
- Ehrenreich, H., Wilke, J., & Steixner-Kumar, A. A. (2021). Spontaneous serum autoantibody fluctuations: To be or not to be. *Molecular Psychiatry, 26*(6), 1723-1725. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00883-4>

- Ellul, P., Groc, L., Tamouza, R., & Leboyer, M. (2017). The Clinical Challenge of Autoimmune Psychosis : Learning from Anti-NMDA Receptor Autoantibodies. *Frontiers in Psychiatry*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00054>
- Elnagar, M. R., Walls, A. B., Helal, G. K., Hamada, F. M., Thomsen, M. S., & Jensen, A. A. (2018). Functional characterization of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine and NMDA receptor signaling in SH-SY5Y neuroblastoma cells in an ERK phosphorylation assay. *European Journal of Pharmacology*, *826*, 106-113. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.02.047>
- Endres, D., von Zedtwitz, K., Matteit, I., Bünger, I., Foverskov-Rasmussen, H., Runge, K., Feige, B., Schlump, A., Maier, S., Nickel, K., Berger, B., Schiele, M. A., Cunningham, J. L., Domschke, K., Prüss, H., & Tebartz van Elst, L. (2022). Spectrum of Novel Anti-Central Nervous System Autoantibodies in the Cerebrospinal Fluid of 119 Patients With Schizophreniform and Affective Disorders. *Biological Psychiatry*, *92*(4), 261-274. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.02.010>
- Ermakov, E. A., Melamud, M. M., Buneva, V. N., & Ivanova, S. A. (2022). Immune System Abnormalities in Schizophrenia : An Integrative View and Translational Perspectives. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 880568. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.880568>
- Exley, R., & Cragg, S. J. (2008). Presynaptic nicotinic receptors : A dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *British Journal of Pharmacology*, *153*(Suppl 1), S283-S297. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707510>
- Fambrough, D. M., Drachman, D. B., & Satyamurti, S. (1973). Neuromuscular junction in myasthenia gravis : Decreased acetylcholine receptors. *Science*, *182*(4109), 293-295. <https://doi.org/10.1126/science.182.4109.293>

- Fan, N., Luo, Y., Ou, Y., & He, H. (2017). Altered serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 32(4), e2588. <https://doi.org/10.1002/hup.2588>
- Felder, C. C., Porter, A. C., Skillman, T. L., Zhang, L., Bymaster, F. P., Nathanson, N. M., Hamilton, S. E., Gomeza, J., Wess, J., & McKinzie, D. L. (2001). Elucidating the role of muscarinic receptors in psychosis. *Life Sciences*, 68(22-23), 2605-2613. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01059-1](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01059-1)
- Fenster, C. P., Whitworth, T. L., Sheffield, E. B., Quick, M. W., & Lester, R. A. J. (1999). Upregulation of Surface $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Receptors Is Initiated by Receptor Desensitization after Chronic Exposure to Nicotine. *The Journal of Neuroscience*, 19(12), 4804-4814. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-12-04804.1999>
- Fernandes, C., Hoyle, E., Dempster, E., Schalkwyk, L. C., & Collier, D. A. (2006). Performance deficit of $\alpha 7$ nicotinic receptor knockout mice in a delayed matching-to-place task suggests a mild impairment of working/episodic-like memory. *Genes, Brain and Behavior*, 5(6), 433-440. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2005.00176.x>
- Filippini, P., Cesario, A., Fini, M., Locatelli, F., & Rutella, S. (2012). The Yin and Yang of non-neuronal $\alpha 7$ -nicotinic receptors in inflammation and autoimmunity. *Current Drug Targets*, 13(5), 644-655. <https://doi.org/10.2174/138945012800399008>
- Fond, G., Godin, O., Boyer, L., Berna, F., Andrianarisoa, M., Coulon, N., Brunel, L., Bulzacka, E., Aouizerate, B., Capdevielle, D., Chereau, I., D'Amato, T., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Leignier, S., Lançon, C., Mallet, J., Misdrahi, D., ... the FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. (2019). Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from

- the FACE-SZ cohort. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(8), 985-992. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0908-0>
- Fradley, R. L., O'Meara, G. F., Newman, R. J., Andrieux, A., Job, D., & Reynolds, D. S. (2005). STOP knockout and NMDA NR1 hypomorphic mice exhibit deficits in sensorimotor gating. *Behavioural Brain Research*, 163(2), 257-264. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.05.012>
- Fujii, T., Takada-Takatori, Y., Horiguchi, K., & Kawashima, K. (2012). Mediatophore regulates acetylcholine release from T cells. *Journal of Neuroimmunology*, 244(1-2), 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.12.022>
- Fujii, Y. X., Fujigaya, H., Moriwaki, Y., Misawa, H., Kasahara, T., Grando, S. A., & Kawashima, K. (2007). Enhanced serum antigen-specific IgG1 and proinflammatory cytokine production in nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit gene knockout mice. *Journal of Neuroimmunology*, 189(1-2), 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2007.07.003>
- Gan, Z., Wu, X., Chen, Z., Liao, Y., Wu, Y., He, Z., Yang, Z., & Zhang, Q. (2019). Rapid cycling bipolar disorder is associated with antithyroid antibodies, instead of thyroid dysfunction. *BMC Psychiatry*, 19(1), 378. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2354-6>
- García-Amador, M., Pacchiarotti, I., Valentí, M., Sanchez, R. F., Goikolea, J. M., & Vieta, E. (2006). Role of aripiprazole in treating mood disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 6(12), 1777-1783. <https://doi.org/10.1586/14737175.6.12.1777>
- Garrabé, J. (2013). La Classification française des troubles mentaux et la Classification internationale des maladies : Historique comparatif. *L'information psychiatrique*, 89(4), 319-326. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8904.0319>

- Gausserès, B., Liu, J., Foppen, E., Tourrel-Cuzin, C., Rodriguez Sanchez-Archidona, A., Delangre, E., Cruciani-Guglielmacci, C., Pons, S., Maskos, U., Thorens, B., Magnan, C., Movassat, J., & Maouche, K. (2020). The Constitutive Lack of $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Leads to Metabolic Disorders in Mouse. *Biomolecules*, *10*(7), E1057. <https://doi.org/10.3390/biom10071057>
- Gay, C. (2013). Hétérogénéité des troubles bipolaires. *Figures de la psychanalyse*, *26*(2), 109-123. <https://doi.org/10.3917/fp.026.0109>
- Gilhus, N. E. (2016). Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine*, *375*(26), 2570-2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678>
- Giniatullin, R., Nistri, A., & Yakel, J. L. (2005). Desensitization of nicotinic ACh receptors : Shaping cholinergic signaling. *Trends in Neurosciences*, *28*(7), 371-378. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.04.009>
- Giridharan, V. V., Scaini, G., Colpo, G. D., Doifode, T., Pinjari, O. F., Teixeira, A. L., Petronilho, F., Macêdo, D., Quevedo, J., & Barichello, T. (2020). Clozapine Prevents Poly (I:C) Induced Inflammation by Modulating NLRP3 Pathway in Microglial Cells. *Cells*, *9*(3), E577. <https://doi.org/10.3390/cells9030577>
- Glausier, J. R., & Lewis, D. A. (2013). Dendritic Spine Pathology in Schizophrenia. *Neuroscience*, *251*, 90-107. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.044>
- Goldsmith, D. R., Haroon, E., Miller, A. H., Strauss, G. P., Buckley, P. F., & Miller, B. J. (2018). TNF- α and IL-6 are Associated with the Deficit Syndrome and Negative Symptoms in Patients with Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia research*, *199*, 281-284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.048>
- Goluszko, E., Hjelmström, P., Deng, C., Poussin, M. A., Ruddle, N. H., & Christadoss, P. (2001). Lymphotoxin-alpha deficiency completely protects C57BL/6 mice from developing

- clinical experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology*, 113(1), 109-118. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(00\)00420-3](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(00)00420-3)
- Gommerman, J. L., Giza, K., Perper, S., Sizing, I., Ngam-ek, A., Nickerson-Nutter, C., & Browning, J. L. (2003). A role for surface lymphotoxin in experimental autoimmune encephalomyelitis independent of LIGHT. *Journal of Clinical Investigation*, 112(5), 755-767. <https://doi.org/10.1172/JCI200318648>
- Gong, Z., Gao, X., Li, Y., Zou, J., Lun, J., Chen, J., Zhou, C., He, X., & Cao, H. (2022). Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Antagonists Prevent Meningitic Escherichia coli-Induced Blood-Brain Barrier Disruptions by Targeting the CISH/JAK2/STAT5b Axis. *Biomedicines*, 10(10), 2358. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102358>
- Grando, S. A., Kawashima, K., Kirkpatrick, C. J., Meurs, H., & Wessler, I. (2012). The non-neuronal cholinergic system : Basic science, therapeutic implications and new perspectives. *Life Sciences*, 91(21-22), 969-972. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.004>
- Graus, F., Saiz, A., & Dalmau, J. (2010). Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *Journal of Neurology*, 257(4), 509-517. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5431-9>
- Grønlien, J. H., Håkerud, M., Ween, H., Thorin-Hagene, K., Briggs, C. A., Gopalakrishnan, M., & Malysz, J. (2007). Distinct Profiles of $\alpha 7$ nAChR Positive Allosteric Modulation Revealed by Structurally Diverse Chemotypes. *Molecular Pharmacology*, 72(3), 715-724. <https://doi.org/10.1124/mol.107.035410>
- Haddad, F. L., Lu, L., Baines, K. J., & Schmid, S. (2020). Sensory filtering disruption caused by poly I:C - Timing of exposure and other experimental considerations. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 9, 100156. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100156>

- Hajiasgharzadeh, K., Somi, M. H., Sadigh-Eteghad, S., Mokhtarzadeh, A., Shanebandi, D., Mansoori, B., Mohammadi, A., Doustvandi, M. A., & Baradaran, B. (2020). The dual role of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in inflammation-associated gastrointestinal cancers. *Heliyon*, 6(3), e03611. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03611>
- Hajós, M., Hurst, R. S., Hoffmann, W. E., Krause, M., Wall, T. M., Higdon, N. R., & Groppi, V. E. (2005). The Selective $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide Hydrochloride] Enhances GABAergic Synaptic Activity in Brain Slices and Restores Auditory Gating Deficits in Anesthetized Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312(3), 1213-1222. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.076968>
- Halene, T. B., Ehrlichman, R. S., Liang, Y., Christian, E. P., Jonak, G. J., Gur, T. L., Blendy, J. A., Dow, H. C., Brodtkin, E. S., Schneider, F., Gur, R. C., & Siegel, S. J. (2009). Assessment of NMDA receptor NR1 subunit hypofunction in mice as a model for schizophrenia. *Genes, Brain, and Behavior*, 8(7), 661-675. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00504.x>
- Hany, M., Rehman, B., Azhar, Y., & Chapman, J. (2022). Schizophrenia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
- Hara, M., Martinez-Hernandez, E., Ariño, H., Armangué, T., Spatola, M., Petit-Pedrol, M., Saiz, A., Rosenfeld, M. R., Graus, F., & Dalmau, J. (2018). Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology*, 90(16), e1386-e1394. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005329>
- Hayes, L. N., Severance, E. G., Leek, J. T., Gressitt, K. L., Rohleder, C., Coughlin, J. M., Leweke, F. M., Yolken, R. H., & Sawa, A. (2014). Inflammatory Molecular Signature Associated With Infectious Agents in Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 40(5), 963-972. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu052>

- Health, B. P. G. L. and R. C. of P. and C. (2004). John Newport Langley and drug receptor theory. *Archives of Disease in Childhood*, 89(10), 933-933.
- Hoffmann, C., Stevens, J., Zong, S., van Kruining, D., Saxena, A., Küçükali, C. İ., Tüzün, E., Yalçinkaya, N., De Hert, M., González-Vioque, E., Arango, C., Lindstrom, J., De Baets, M. H., Rutten, B. P. F., van Os, J., Molenaar, P., Losen, M., & Martinez-Martinez, P. (2018). Alpha7 acetylcholine receptor autoantibodies are rare in sera of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder. *PloS One*, 13(12), e0208412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208412>
- Horiuchi, Y., Kimura, R., Kato, N., Fujii, T., Seki, M., Endo, T., Kato, T., & Kawashima, K. (2003). Evolutional study on acetylcholine expression. *Life Sciences*, 72(15), 1745-1756. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)02478-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)02478-5)
- Howes, O. D., Thase, M. E., & Pillinger, T. (2022). Treatment resistance in psychiatry : State of the art and new directions. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 58-72. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01200-3>
- Huang, L. Z., & Winzer-Serhan, U. H. (2006). Effects of paraformaldehyde fixation on nicotinic acetylcholine receptor binding in adult and developing rat brain sections. *Journal of Neuroscience Methods*, 153(2), 312-317. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2005.11.008>
- Hukkanen, J., Jacob, P., Peng, M., Dempsey, D., & Benowitz, N. L. (2011). Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(5), 836-838. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04023.x>
- Huston, J. M., Ochani, M., Rosas-Ballina, M., Liao, H., Ochani, K., Pavlov, V. A., Gallowitsch-Puerta, M., Ashok, M., Czura, C. J., Foxwell, B., Tracey, K. J., & Ulloa, L. (2006). Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal

- endotoxemia and polymicrobial sepsis. *The Journal of Experimental Medicine*, 203(7), 1623-1628. <https://doi.org/10.1084/jem.20052362>
- Icick, R., Forget, B., Cloëz-Tayarani, I., Pons, S., Maskos, U., & Besson, M. (2020). Genetic susceptibility to nicotine addiction : Advances and shortcomings in our understanding of the CHRNA5/A3/B4 gene cluster contribution. *Neuropharmacology*, 177, 108234. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108234>
- Ismail, Z., Creese, B., Aarsland, D., Kales, H. C., Lyketsos, C. G., Sweet, R. A., & Ballard, C. (2022). Psychosis in Alzheimer disease—Mechanisms, genetics and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Neurology*, 18(3), Art. 3. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00597-3>
- Itier, V., & Bertrand, D. (2001). Neuronal nicotinic receptors : From protein structure to function. *FEBS Letters*, 504(3), 118-125. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)02702-8](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)02702-8)
- Jackson, A. J., & Miller, B. J. (2020). Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 142(1), 18-26. <https://doi.org/10.1111/acps.13140>
- James Bates, R. E., Browne, E., Schalks, R., Jacobs, H., Tan, L., Parekh, P., Magliozzi, R., Calabrese, M., Mazarakis, N. D., & Reynolds, R. (2022). Lymphotoxin-alpha expression in the meninges causes lymphoid tissue formation and neurodegeneration. *Brain: A Journal of Neurology*, awac232. <https://doi.org/10.1093/brain/awac232>
- Javitt, D. C. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 47(1), 4-16.
- Jeppesen, R., & Benros, M. E. (2019). Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00131>

- Jézéquel, J., Johansson, E. M., Dupuis, J. P., Rogemond, V., Gréa, H., Kellermayer, B., Hamdani, N., Le Guen, E., Rabu, C., Lepleux, M., Spatola, M., Mathias, E., Bouchet, D., Ramsey, A. J., Yolken, R. H., Tamouza, R., Dalmau, J., Honnorat, J., Leboyer, M., & Groc, L. (2017). Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients. *Nature Communications*, 8(1), 1791. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01700-3>
- Jézéquel, J., Johansson, E. M., Leboyer, M., & Groc, L. (2018). Pathogenicity of Antibodies against NMDA Receptor : Molecular Insights into Autoimmune Psychosis. *Trends in Neurosciences*, 41(8), 502-511. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.05.002>
- Jézéquel, J., Rogemond, V., Pollak, T., Lepleux, M., Jacobson, L., Gréa, H., Iyegbe, C., Kahn, R., McGuire, P., Vincent, A., Honnorat, J., Leboyer, M., & Groc, L. (2017). Cell- and Single Molecule-Based Methods to Detect Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Autoantibodies in Patients With First-Episode Psychosis From the OPTiMiSE Project. *Biological Psychiatry*, 82(10), 766-772. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.015>
- Jones, A. L., Mowry, B. J., McLean, D. E., Mantzioris, B. X., Pender, M. P., & Greer, J. M. (2014). Elevated levels of autoantibodies targeting the M1 muscarinic acetylcholine receptor and neurofilament medium in sera from subgroups of patients with schizophrenia. *Journal of Neuroimmunology*, 269(1), 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.02.008>
- Kabbani, N., & Nichols, R. A. (2018). Beyond the Channel : Metabotropic Signaling by Nicotinic Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(4), 354-366. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.01.002>

- Kaiko, G. E., Horvat, J. C., Beagley, K. W., & Hansbro, P. M. (2008). Immunological decision-making : How does the immune system decide to mount a helper T-cell response? *Immunology*, *123*(3), 326-338. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02719.x>
- Kalamida, D., Poulas, K., Avramopoulou, V., Fostieri, E., Lagoumintzis, G., Lazaridis, K., Sideri, A., Zouridakis, M., & Tzartos, S. J. (2007). Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *The FEBS Journal*, *274*(15), 3799-3845. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.05935.x>
- Kalashnyk, O., Lykhmus, O., Oliinyk, O., Komisarenko, S., & Skok, M. (2014). A7 Nicotinic acetylcholine receptor-specific antibody stimulates interleukin-6 production in human astrocytes through p38-dependent pathway. *International Immunopharmacology*, *23*(2), 475-479. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.09.022>
- Kantrowitz, J. T., Javitt, D. C., Freedman, R., Sehatpour, P., Kegeles, L. S., Carlson, M., Sobeih, T., Wall, M. M., Choo, T.-H., Vail, B., Grinband, J., & Lieberman, J. A. (2020). Double blind, two dose, randomized, placebo-controlled, cross-over clinical trial of the positive allosteric modulator at the alpha7 nicotinic cholinergic receptor AVL-3288 in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*, *45*(8), Art. 8. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0628-9>
- Kasanin, J. (1933). The acute schizoaffective psychoses. *American Journal of Psychiatry*, *90*(1), 97-126. <https://doi.org/10.1176/ajp.90.1.97>
- Kelly, M. J., Breathnach, C., Tracey, K. J., & Donnelly, S. C. (2022). Manipulation of the inflammatory reflex as a therapeutic strategy. *Cell Reports Medicine*, *3*(7), 100696. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100696>
- Kem, W. R., Olincy, A., Johnson, L., Harris, J., Wagner, B. D., Buchanan, R. W., Christians, U., & Freedman, R. (2018). Pharmacokinetic Limitations on Effects of an Alpha7-Nicotinic

- Receptor Agonist in Schizophrenia : Randomized Trial with an Extended-Release Formulation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(3), 583-589. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.182>
- Khandaker, G. M., Dantzer, R., & Jones, P. B. (2017). Immunopsychiatry : Important facts. *Psychological Medicine*, 47(13), 2229-2237. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000745>
- Kim, Y.-K., Myint, A.-M., Lee, B.-H., Han, C.-S., Lee, H.-J., Kim, D.-J., & Leonard, B. E. (2004). Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28(7), 1129-1134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.05.047>
- King, J. R., & Kabbani, N. (2016). Alpha 7 nicotinic receptor coupling to heterotrimeric G proteins modulates RhoA activation, cytoskeletal motility, and structural growth. *Journal of Neurochemistry*, 138(4), 532-545. <https://doi.org/10.1111/jnc.13660>
- King, J. R., & Kabbani, N. (2018). Alpha 7 nicotinic receptors attenuate neurite development through calcium activation of calpain at the growth cone. *PloS One*, 13(5), e0197247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197247>
- King, J. R., Nordman, J. C., Bridges, S. P., Lin, M.-K., & Kabbani, N. (2015). Identification and Characterization of a G Protein-binding Cluster in $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(33), 20060-20070. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.647040>
- Köhler-Forsberg, O., Mortensen, P. B., Petersen, L., Mors, O., Gasse, C., Dalsgaard, S., Yolken, R. H., & Benros, M. E. (2018). A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in

- Children and Adolescents. *JAMA Psychiatry*, 76(3), 271-279.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3428>
- Koneczny, I., & Herbst, R. (2019). Myasthenia Gravis : Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells*, 8(7), 671. <https://doi.org/10.3390/cells8070671>
- Kong, W., Kang, K., Gao, Y., Liu, H., Meng, X., Cao, Y., Yang, S., Liu, W., Zhang, J., Yu, K., & Zhao, M. (2018). GTS-21 Protected Against LPS-Induced Sepsis Myocardial Injury in Mice Through $\alpha 7$ nAChR. *Inflammation*, 41(3), 1073-1083. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0759-x>
- Koukouli, F., & Changeux, J.-P. (2020). Do Nicotinic Receptors Modulate High-Order Cognitive Processing? *Trends in Neurosciences*, 43(8), 550-564.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.06.001>
- Koukouli, F., Rooy, M., Tziotis, D., Sailor, K. A., O'Neill, H. C., Levenga, J., Witte, M., Nilges, M., Changeux, J.-P., Hoeffler, C. A., Stitzel, J. A., Gutkin, B. S., DiGregorio, D. A., & Maskos, U. (2017). Nicotine reverses hypofrontality in animal models of addiction and schizophrenia. *Nature Medicine*, 23(3), 347-354. <https://doi.org/10.1038/nm.4274>
- Koval, L., Lykhmus, O., Kalashnyk, O., Bachinskaya, N., Kravtsova, G., Soldatkina, M., Zouridakis, M., Stergiou, C., Tzartos, S., Tsetlin, V., Komisarenko, S., & Skok, M. (2011a). The presence and origin of autoantibodies against $\alpha 4$ and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the human blood : Possible relevance to Alzheimer's pathology. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 25(4), 747-761. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101845>
- Koval, L., Lykhmus, O., Kalashnyk, O., Bachinskaya, N., Kravtsova, G., Soldatkina, M., Zouridakis, M., Stergiou, C., Tzartos, S., Tsetlin, V., Komisarenko, S., & Skok, M. (2011b). The presence and origin of autoantibodies against $\alpha 4$ and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine

- receptors in the human blood : Possible relevance to Alzheimer's pathology. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 25(4), 747-761. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101845>
- Kozłowska, E., Żelechowska, P., Wysokiński, A., Rasmus, P., Łucka, A., & Brzezińska-Błaszczyk, E. (2019). In vitro cytokine synthesis in unstimulated and mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells from individuals with schizophrenia. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 67(7), 1053-1060. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000964>
- Kruse, A. C., Kobilka, B. K., Gautam, D., Sexton, P. M., Christopoulos, A., & Wess, J. (2014). Muscarinic acetylcholine receptors : Novel opportunities for drug development. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 13(7), 549-560. <https://doi.org/10.1038/nrd4295>
- Kunii, Y., Zhang, W., Xu, Q., Hyde, T. M., McFadden, W., Shin, J. H., Deep-Soboslay, A., Ye, T., Li, C., Kleinman, J. E., Wang, K. H., & Lipska, B. K. (2015). CHRNA7 and CHRFAM7A mRNAs : Co-localized and their expression levels altered in the postmortem dorsolateral prefrontal cortex in major psychiatric disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 172(11), 1122-1130. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14080978>
- Kyle, R. A., & Shampo, M. A. (1979). Otto Loewi (1873—1961). *JAMA*, 241(5), 463. <https://doi.org/10.1001/jama.241.5.463>
- Ladépêche, L., Planagumà, J., Thakur, S., Suárez, I., Hara, M., Borbely, J. S., Sandoval, A., Laparra-Cuervo, L., Dalmau, J., & Lakadamyali, M. (2018). NMDA Receptor Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis Cause a Subunit-Specific Nanoscale Redistribution of NMDA Receptors. *Cell Reports*, 23(13), 3759-3768. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.096>

- Langley, J. N. (1908). On the contraction of muscle, chiefly in relation to the presence of « receptive » substances : Part II. *The Journal of Physiology*, 37(3), 165-212. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1908.sp001265>
- Lapa, A. J., Albuquerque, E. X., & Daly, J. (1974). An electrophysiological study of the effects of d-tubocurarine, atropine, and α -bungarotoxin on the cholinergic receptor in innervated and chronically denervated mammalian skeletal muscles. *Experimental Neurology*, 43(2), 375-398. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(74\)90179-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(74)90179-4)
- Lasala, M., Corradi, J., Bruzzone, A., Esandi, M. del C., & Bouzat, C. (2018). A human-specific, truncated $\alpha 7$ nicotinic receptor subunit assembles with full-length $\alpha 7$ and forms functional receptors with different stoichiometries. *The Journal of Biological Chemistry*, 293(27), 10707-10717. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001698>
- Least squares quantization in PCM | IEEE Journals & Magazine | IEEE Xplore*. (s. d.). Consulté 3 novembre 2022, à l'adresse <https://ieeexplore.ieee.org/document/1056489>
- Leboyer, M., Oliveira, J., Tamouza, R., & Groc, L. (2016a). Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? *Psychopharmacology*, 233(9), 1651-1660. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4266-1>
- Leboyer, M., Oliveira, J., Tamouza, R., & Groc, L. (2016b). Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? *Psychopharmacology*, 233(9), 1651-1660. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4266-1>
- Leopardi, V., Chang, Y.-M., Pham, A., Luo, J., & Garden, O. A. (2021). A Systematic Review of the Potential Implication of Infectious Agents in Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology*, 12, 618021. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.618021>
- Lesh, T. A., Careaga, M., Rose, D. R., McAllister, A. K., Van de Water, J., Carter, C. S., & Ashwood, P. (2018). Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder :

- Relationships to brain structure and symptoms. *Journal of Neuroinflammation*, *15*(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1197-2>
- Levin, E. D., Bettgowda, C., Blosser, J., & Gordon, J. (1999). AR-R17779, and alpha7 nicotinic agonist, improves learning and memory in rats. *Behavioural Pharmacology*, *10*(6-7), 675-680. <https://doi.org/10.1097/00008877-199911000-00014>
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families : A population-based study. *Lancet (London, England)*, *373*(9659), 234-239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Lin, C., Chen, K., Yu, J., Feng, W., Fu, W., Yang, F., Zhang, X., & Chen, D. (2021). Relationship between TNF- α levels and psychiatric symptoms in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia before and after risperidone treatment and in chronic patients. *BMC Psychiatry*, *21*, 561. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03569-5>
- Lin, H., Hsu, F.-C., Baumann, B. H., Coulter, D. A., & Lynch, D. R. (2014). Cortical synaptic NMDA receptor deficits in $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor gene deletion models : Implications for neuropsychiatric diseases. *Neurobiology of Disease*, *63*, 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.021>
- Lindstrom, J. M., Seybold, M. E., Lennon, V. A., Whittingham, S., & Duane, D. D. (1976). Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*, *26*(11), 1054-1059. <https://doi.org/10.1212/wnl.26.11.1054>
- Liu, Y., Tu, Z., Zhang, X., Du, K., Xie, Z., & Lin, Z. (2022). Pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus : A review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *10*, 998328. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.998328>

- Lizano, P., Lutz, O., Xu, Y., Rubin, L. H., Paskowitz, L., Lee, A. M., Eum, S., Keedy, S. K., Hill, S. K., Reilly, J. L., Wu, B., Tamminga, C. A., Clementz, B. A., Pearlson, G. D., Gershon, E. S., Keshavan, M. S., Sweeney, J. A., & Bishop, J. R. (2021). Multivariate relationships between peripheral inflammatory marker subtypes and cognitive and brain structural measures in psychosis. *Molecular Psychiatry*, *26*(7), 3430-3443. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00914-0>
- Llorca, P.-M. (2007). Schizophrénie et prévention. *VST - Vie sociale et traitements*, *94*(2), 47-52. <https://doi.org/10.3917/vst.094.0047>
- Lotfi, N., Thome, R., Rezaei, N., Zhang, G.-X., Rezaei, A., Rostami, A., & Esmaeil, N. (2019). Roles of GM-CSF in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases : An Update. *Frontiers in Immunology*, *10*, 1265. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01265>
- Luo, J., Taylor, P., Losen, M., de Baets, M. H., Shelton, G. D., & Lindstrom, J. (2009). Main Immunogenic Region Structure Promotes Binding of Conformation-Dependent Myasthenia Gravis Autoantibodies, Nicotinic Acetylcholine Receptor Conformation Maturation, and Agonist Sensitivity. *The Journal of Neuroscience*, *29*(44), 13898-13908. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2833-09.2009>
- MAEHLE, A.-H. (2004). "Receptive Substances" : John Newport Langley (1852–1925) and his Path to a Receptor Theory of Drug Action. *Medical History*, *48*(2), 153-174.
- Maehle, A.-H. (2009). A binding question : The evolution of the receptor concept. *Endeavour*, *33*(4), 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.endeavour.2009.09.001>
- Maino, K., Gruber, R., Riedel, M., Seitz, N., Schwarz, M., & Müller, N. (2007). T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment. *Psychiatry Research*, *152*(2-3), 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.06.004>

- Marneros, A. (2001). Expanding the group of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 62(1-2), 39-44. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00349-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00349-9)
- Marrero, M. B., Bencherif, M., Lippiello, P. M., & Lucas, R. (2011). Application of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists in Inflammatory Diseases : An Overview. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 28(2), 413. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0283-7>
- Martin, L. F., Leonard, S., Hall, M.-H., Tregellas, J. R., Freedman, R., & Olincy, A. (2007). Sensory Gating and Alpha-7 Nicotinic Receptor Gene Allelic Variants in Schizoaffective Disorder, Bipolar Type. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(5), 611-614. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30470>
- Martínez, A. L., Brea, J., Rico, S., de Los Frailes, M. T., & Loza, M. I. (2021). Cognitive Deficit in Schizophrenia : From Etiology to Novel Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9905. <https://doi.org/10.3390/ijms22189905>
- Mashimo, M., Komori, M., Matsui, Y. Y., Murase, M. X., Fujii, T., Takeshima, S., Okuyama, H., Ono, S., Moriwaki, Y., Misawa, H., & Kawashima, K. (2019). Distinct Roles of $\alpha 7$ nAChRs in Antigen-Presenting Cells and CD4+ T Cells in the Regulation of T Cell Differentiation. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01102>
- Mason, B. L., Brown, E. S., & Croarkin, P. E. (2016). Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. *Behavioral Sciences*, 6(3), 14. <https://doi.org/10.3390/bs6030014>
- Matta, J. A., Gu, S., Davini, W. B., & Bredt, D. S. (2021). Nicotinic acetylcholine receptor redux : Discovery of accessories opens therapeutic vistas. *Science*, 373(6556), eabg6539. <https://doi.org/10.1126/science.abg6539>

- Matthews, A. J., Zheng, S., DiMenna, L. J., & Chaudhuri, J. (2014). Regulation of Immunoglobulin Class-Switch Recombination : Choreography of Noncoding Transcription, Targeted DNA Deamination, and Long-Range DNA Repair. *Advances in immunology*, *122*, 1-57. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800267-4.00001-8>
- Maximo, J. O., Nelson, E. A., Armstrong, W. P., Kraguljac, N. V., & Lahti, A. C. (2020). Duration of Untreated Psychosis Correlates With Brain Connectivity and Morphology in Medication-Naïve Patients With First-Episode Psychosis. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *5*(2), 231-238. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.10.014>
- McIntosh, J. M., Absalom, N., Chebib, M., Elgoyhen, A. B., & Vincler, M. (2009). Alpha9 nicotinic acetylcholine receptors and the treatment of pain. *Biochemical Pharmacology*, *78*(7), 693-702. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.05.020>
- McKeon, A., Lennon, V. A., Lachance, D. H., Fealey, R. D., & Pittock, S. J. (2009). Ganglionic Acetylcholine Receptor Autoantibody. *Archives of neurology*, *66*(6), 735-741. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.78>
- Mehta, A. K., Gracias, D. T., & Croft, M. (2018). TNF Activity and T cells. *Cytokine*, *101*, 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.003>
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Mora, M. E. M., Browne, M. O., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of general psychiatry*, *68*(3), 241-251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>

- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia : Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry, 70*(7), 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Miyazawa, A., Fujiyoshi, Y., & Unwin, N. (2003). Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature, 423*(6943), 949-955. <https://doi.org/10.1038/nature01748>
- Mizrachi, T., Vaknin-Dembinsky, A., Brenner, T., & Treinin, M. (2021). Neuroinflammation Modulation via $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor and Its Chaperone, RIC-3. *Molecules, 26*(20), 6139. <https://doi.org/10.3390/molecules26206139>
- Mohn, A. R., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G., & Koller, B. H. (1999). Mice with Reduced NMDA Receptor Expression Display Behaviors Related to Schizophrenia. *Cell, 98*(4), 427-436. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81972-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81972-8)
- Monod, J., Wyman, J., & Changeux, J.-P. (1965). On the nature of allosteric transitions : A plausible model. *Journal of Molecular Biology, 12*(1), 88-118. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(65\)80285-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(65)80285-6)
- Monroe, J. M., Buckley, P. F., & Miller, B. J. (2015). Meta-Analysis of Anti-Toxoplasma gondii IgM Antibodies in Acute Psychosis. *Schizophrenia Bulletin, 41*(4), 989-998. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu159>
- Mortensen, P. B., Pedersen, M. G., & Pedersen, C. B. (2010). Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark : Which mental disorders are relevant? *Psychological Medicine, 40*(2), 201-210. <https://doi.org/10.1017/S0033291709990419>
- Mukherjee, S., Mahadik, S. P., Korenovsky, A., Laev, H., Schnur, D. B., & Reddy, R. (1994). Serum antibodies to nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research, 12*(2), 131-136. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)90070-1](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)90070-1)

- Müller, N. (2019). COX-2 Inhibitors, Aspirin, and Other Potential Anti-Inflammatory Treatments for Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 375. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00375>
- Muñiz-Castrillo, S., Vogrig, A., & Honnorat, J. (2020). Associations between HLA and autoimmune neurological diseases with autoantibodies. *Autoimmunity Highlights*, 11(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s13317-019-0124-6>
- Nassar, A., & Azab, A. N. (2014). Effects of Lithium on Inflammation. *ACS Chemical Neuroscience*, 5(6), 451-458. <https://doi.org/10.1021/cn500038f>
- Neri, M., Bonassi, S., & Russo, P. (2012). Genetic variations in CHRNA7 or CHRFA7 and susceptibility to dementia. *Current Drug Targets*, 13(5), 636-643. <https://doi.org/10.2174/138945012800398928>
- Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, 60(3), 275-301. <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>
- Nimmerjahn, F., & Ravetch, J. (2007). Fc-Receptors as Regulators of Immunity. *Advances in immunology*, 96, 179-204. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(07\)96005-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(07)96005-8)
- North, W. G., Liu, F., Tian, R., Abbasi, H., & Akerman, B. (2015). NMDA receptors are expressed in human ovarian cancer tissues and human ovarian cancer cell lines. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 7, 111-117. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S90367>
- Nullens, S., Staessens, M., Peleman, C., Schrijvers, D. M., Malhotra-Kumar, S., Francque, S., Matteoli, G., Boeckstaens, G. E., De Man, J. G., & De Winter, B. Y. (2016). EFFECT OF GTS-21, AN ALPHA7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR AGONIST, ON CLP-INDUCED INFLAMMATORY, GASTROINTESTINAL MOTILITY, AND COLONIC PERMEABILITY

CHANGES IN MICE. *Shock* (Augusta, Ga.), 45(4), 450-459.

<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000519>

O'Donovan, C., & Alda, M. (2020). Depression Preceding Diagnosis of Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 500. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00500>

Oliveira, J., Kazma, R., Le Floch, E., Bennabi, M., Hamdani, N., Bengoufa, D., Dahoun, M., Manier, C., Bellivier, F., Krishnamoorthy, R., Deleuze, J.-F., Yolken, R., Leboyer, M., & Tamouza, R. (2016). Toxoplasma gondii exposure may modulate the influence of TLR2 genetic variation on bipolar disorder : A gene–environment interaction study. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0052-6>

Pan, H., Steixner-Kumar, A. A., Seelbach, A., Deutsch, N., Ronnenberg, A., Tapken, D., von Ahsen, N., Mitjans, M., Worthmann, H., Trippe, R., Klein-Schmidt, C., Schopf, N., Rentzsch, K., Begemann, M., Wienands, J., Stöcker, W., Weissenborn, K., Hollmann, M., Nave, K.-A., ... Ehrenreich, H. (2021). Multiple inducers and novel roles of autoantibodies against the obligatory NMDAR subunit NR1 : A translational study from chronic life stress to brain injury. *Molecular Psychiatry*, 26(6), 2471-2482. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0672-1>

Pape, K., Tamouza, R., Leboyer, M., & Zipp, F. (2019). Immunoneuropsychiatry—Novel perspectives on brain disorders. *Nature Reviews. Neurology*, 15(6), 317-328. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0174-4>

Papke, R. L., Stokes, C., Damaj, M. I., Thakur, G. A., Manther, K., Treinin, M., Bagdas, D., Kulkarni, A. R., & Horenstein, N. A. (2018). Persistent activation of $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors associated with stable induction of different desensitized states. *British Journal of Pharmacology*, 175(11), 1838-1854. <https://doi.org/10.1111/bph.13851>

- Parada, E., Egea, J., Romero, A., del Barrio, L., García, A. G., & López, M. G. (2010). Poststress treatment with PNU282987 can rescue SH-SY5Y cells undergoing apoptosis via $\alpha 7$ nicotinic receptors linked to a Jak2/Akt/HO-1 signaling pathway. *Free Radical Biology & Medicine*, *49*(11), 1815-1821. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.017>
- Parrish, W. R., Rosas-Ballina, M., Gallowitsch-Puerta, M., Ochani, M., Ochani, K., Yang, L.-H., Hudson, L., Lin, X., Patel, N., Johnson, S. M., Chavan, S., Goldstein, R. S., Czura, C. J., Miller, E. J., Al-Abed, Y., Tracey, K. J., & Pavlov, V. A. (2008). Modulation of TNF Release by Choline Requires $\alpha 7$ Subunit Nicotinic Acetylcholine Receptor-Mediated Signaling. *Molecular Medicine*, *14*(9), Art. 9. <https://doi.org/10.2119/2008-00079.Parrish>
- Pattanaik, B., Hammarlund, M., Mjörnstedt, F., Ulleryd, M. A., Zhong, W., Uhlén, M., Gummesson, A., Bergström, G., & Johansson, M. E. (2022). Polymorphisms in alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor gene, CHRNA7, and its partially duplicated gene, CHRFAM7A, associate with increased inflammatory response in human peripheral mononuclear cells. *The FASEB Journal*, *36*(5), e22271. <https://doi.org/10.1096/fj.202101898R>
- Pavlov, V. A., Ochani, M., Gallowitsch-Puerta, M., Ochani, K., Huston, J. M., Czura, C. J., Al-Abed, Y., & Tracey, K. J. (2006). Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(13), 5219-5223. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600506103>
- Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2005). The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, *19*(6), 493-499. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.03.015>
- Peng-Fei, H., A-Ru-Na, Hui, C., Hong-Yu, W., & Jin-Shan, C. (2021). Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor protects bovine endometrial tissue against LPS-induced

- inflammatory injury via JAK2/STAT3 pathway and COX-2 derived prostaglandin E2. *European Journal of Pharmacology*, 900, 174067. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174067>
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., & Lönqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 19-28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
- Pérez-Domínguez, M., Ávila-Muñoz, E., Domínguez-Rivas, E., & Zepeda, A. (2019). The detrimental effects of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation on adult hippocampal neurogenesis depend on the duration of the pro-inflammatory response. *Neural Regeneration Research*, 14(5), 817-825. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.249229>
- Perl, O., Strous, R. D., Dranikov, A., Chen, R., & Fuchs, S. (2006). Low Levels of $\alpha 7$ -Nicotinic Acetylcholine Receptor mRNA on Peripheral Blood Lymphocytes in Schizophrenia and Its Association with Illness Severity. *Neuropsychobiology*, 53(2), 88-93. <https://doi.org/10.1159/000091725>
- Perry, D. C., Dávila-García, M. I., Stockmeier, C. A., & Kellar, K. J. (1999). Increased Nicotinic Receptors in Brains from Smokers : Membrane Binding and Autoradiography Studies. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289(3), 1545-1552.
- Perry, S. W., Dewhurst, S., Bellizzi, M. J., & Gelbard, H. A. (2002). Tumor necrosis factor-alpha in normal and diseased brain : Conflicting effects via intraneuronal receptor crosstalk? *Journal of Neurovirology*, 8(6), 611-624. <https://doi.org/10.1080/13550280290101021>
- Petty, A., Glass, L. J., Rothmond, D. A., Purves-Tyson, T., Sweeney, A., Kondo, Y., Kubo, S., Matsumoto, M., & Weickert, C. S. (2022). Increased levels of a pro-inflammatory IgG

- receptor in the midbrain of people with schizophrenia. *Journal of Neuroinflammation*, 19, 188. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02541-8>
- Peyton, L., Oliveros, A., Tufvesson-Alm, M., Schwieler, L., Starski, P., Engberg, G., Erhardt, S., & Choi, D.-S. (2019). Lipopolysaccharide Increases Cortical Kynurenic Acid and Deficits in Reference Memory in Mice. *International Journal of Tryptophan Research : IJTR*, 12, 1178646919891169. <https://doi.org/10.1177/1178646919891169>
- Picciotto, M. R., Addy, N. A., Mineur, Y. S., & Brunzell, D. H. (2008). It is not “either/or” : Activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Progress in Neurobiology*, 84(4), 329-342. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.12.005>
- Pichot, P. (1995). The birth of the bipolar disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 10(1), 1-10. [https://doi.org/10.1016/0767-399X\(96\)80069-1](https://doi.org/10.1016/0767-399X(96)80069-1)
- Pillinger, T., Osimo, E. F., Brugger, S., Mondelli, V., McCutcheon, R. A., & Howes, O. D. (2019). A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis. *Schizophrenia Bulletin*, 45(5), 1120-1133. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby160>
- Piovesana, R., Salazar Intriago, M. S., Dini, L., & Tata, A. M. (2021). Cholinergic Modulation of Neuroinflammation : Focus on $\alpha 7$ Nicotinic Receptor. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4912. <https://doi.org/10.3390/ijms22094912>
- Pisetsky, D. S. (2020). Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 110, 102356. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102356>
- Pl, S., T, D., Db, D., & Mb, O. (1989). Molecular mimicry and myasthenia gravis. An autoantigenic site of the acetylcholine receptor alpha-subunit that has biologic activity and reacts

immunochemically with herpes simplex virus. *The Journal of Clinical Investigation*, 84(4).

<https://doi.org/10.1172/JCI114282>

Pollak, T. A., Kempton, M. J., Iyegbe, C., Vincent, A., Irani, S. R., Coutinho, E., Menassa, D. A., Jacobson, L., de Haan, L., Ruhrmann, S., Sachs, G., Riecher-Rössler, A., Krebs, M.-O., Amminger, P., Glenthøj, B., Barrantes-Vidal, N., van Os, J., Rutten, B. P. F., Bressan, R. A., ... McGuire, P. (2021). Clinical, cognitive and neuroanatomical associations of serum NMDAR autoantibodies in people at clinical high risk for psychosis. *Molecular Psychiatry*, 26(6), Art. 6. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00899-w>

Pollak, T. A., McCormack, R., Peakman, M., Nicholson, T. R., & David, A. S. (2014). Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [corrected] antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(12), 2475-2487. <https://doi.org/10.1017/S003329171300295X>

Powell, A. M., & Black, M. M. (2001). Epitope spreading: Protection from pathogens, but propagation of autoimmunity? *Clinical and Experimental Dermatology*, 26(5), 427-433. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2001.00852.x>

Prandovszky, E., Gaskell, E., Martin, H., Dubey, J. P., Webster, J. P., & McConkey, G. A. (2011). The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PloS One*, 6(9), e23866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023866>

Prüss, H. (2021). Autoantibodies in neurological disease. *Nature Reviews. Immunology*, 21(12), 798-813. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00543-w>

PSYCHOSE (psychanalyse), *Le concept de psychose—Encyclopædia Universalis*. (s. d.). Consulté 14 novembre 2022, à l'adresse <https://www.universalis.fr/encyclopedie/psychose-psychanalyse/1-le-concept-de-psychose/>

- Pu, W., Su, Z., Wazir, J., Zhao, C., Wei, L., Wang, R., Chen, Q., Zheng, S., Zhang, S., & Wang, H. (2022). Protective effect of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor activation on experimental colitis and its mechanism. *Molecular Medicine*, 28(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00532-2>
- Pull, C. B. (2014). DSM-5 et CIM-11. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 172(8), 677-680. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2014.08.016>
- Rahman, Md. M., Teng, J., Worrell, B. T., Noviello, C. M., Lee, M., Karlin, A., Stowell, M. H. B., & Hibbs, R. E. (2020). Structure of the Native Muscle-type Nicotinic Receptor and Inhibition by Snake Venom Toxins. *Neuron*, 106(6), 952-962.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.03.012>
- Ramachandraiah, C. T., Subramaniam, N., & Tancer, M. (2009). The story of antipsychotics : Past and present. *Indian Journal of Psychiatry*, 51(4), 324-326. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.58304>
- Ramachandran Nair, L., & Liu, X. (2019). Targeting the $\alpha 4\beta 2$ - and $\alpha 7$ -Subtypes of Nicotinic Acetylcholine Receptors for Smoking Cessation Medication Development. *Journal of addiction research & therapy*, 10(2), 381.
- Rambaud, V., Marzo, A., & Chaumette, B. (2022). Oxidative Stress and Emergence of Psychosis. *Antioxidants*, 11(10), 1870. <https://doi.org/10.3390/antiox11101870>
- Ramos-Martínez, I. E., Rodríguez, M. C., Cerbón, M., Ramos-Martínez, J. C., & Ramos-Martínez, E. G. (2021). Role of the Cholinergic Anti-Inflammatory Reflex in Central Nervous System Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13427. <https://doi.org/10.3390/ijms222413427>

- Reale, M., Costantini, E., & Greig, N. H. (2021). Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic : Potential Implications for Treatment. *Frontiers in Psychiatry, 12*. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2021.536257>
- Reale, M., Patruno, A., De Lutiis, M. A., Pesce, M., Felaco, M., Di Giannantonio, M., Di Nicola, M., & Grilli, A. (2011). Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neuroscience, 12*, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-13>
- Remington, G., Foussias, G., Fervaha, G., Agid, O., Takeuchi, H., Lee, J., & Hahn, M. (2016). Treating Negative Symptoms in Schizophrenia : An Update. *Current Treatment Options in Psychiatry, 3*, 133-150. <https://doi.org/10.1007/s40501-016-0075-8>
- Richtand, N. M., Ahlbrand, R., Horn, P., Tambyraja, R., Grainger, M., Bronson, S. L., & McNamara, R. K. (2012). Fluoxetine and aripiprazole treatment following prenatal immune activation exert longstanding effects on rat locomotor response. *Physiology & Behavior, 106*(2), 171-177. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.02.004>
- Ripke, S., & _et_al. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature, 511*(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T., Farh, K.-H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature, 511*(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Rosas-Ballina, M., Goldstein, R. S., Gallowitsch-Puerta, M., Yang, L., Valdés-Ferrer, S. I., Patel, N. B., Chavan, S., Al-Abed, Y., Yang, H., & Tracey, K. J. (2009). The selective alpha7 agonist GTS-21 attenuates cytokine production in human whole blood and human monocytes

- activated by ligands for TLR2, TLR3, TLR4, TLR9, and RAGE. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 15(7-8), 195-202. <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00039>
- Sagud, M., Mihaljević-Peles, A., Mück-Seler, D., Pivac, N., Vuksan-Cusa, B., Brataljenović, T., & Jakovljević, M. (2009). Smoking and schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 21(3), 371-375.
- Saleh, A., King, M., Hamilton, J., Pigott, T., Elkhatib, R., Shah, A., & Selek, S. (2021). Birth Seasonality of Schizophrenia and Bipolar Disorder? A Review of Inpatient Records. *Journal of Affective Disorders*, 287, 15-18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.002>
- Sanches, M., Bauer, I. E., Galvez, J. F., Zunta-Soares, G. B., & Soares, J. C. (2015). The Management of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder : Current Status and Perspectives. *American journal of therapeutics*, 22(6), 477-486. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000120>
- Sarhan, D., Palma, M., Mao, Y., Adamson, L., Kiessling, R., Mellstedt, H., Österborg, A., & Lundqvist, A. (2014). Regulation of Natural Killer Cell Responses By Dendritic Cells Via Lymphotoxin-Alpha, Interleukin-12, and Tumor Growth Factor-Beta. *Blood*, 124(21), 4140. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.4140.4140>
- Schou, M., Sæther, S. G., Borowski, K., Teegen, B., Kondziella, D., Stoecker, W., Vaaler, A., & Reitan, S. K. (2016). Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care. *Psychological Medicine*, 46(16), 3303-3313. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002038>
- Schwieler, L., Larsson, M. K., Skogh, E., Kegel, M. E., Orhan, F., Abdelmoaty, S., Finn, A., Bhat, M., Samuelsson, M., Lundberg, K., Dahl, M.-L., Sellgren, C., Schuppe-Koistinen, I., Svensson, C. I., Erhardt, S., & Engberg, G. (2015). Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia—Significance for activation

- of the kynurenine pathway. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *40*(2), 126-133.
<https://doi.org/10.1503/jpn.140126>
- Severance, E. G., Gressitt, K. L., Yang, S., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Vaughan, C., Khushalani, S., Alaedini, A., Dickerson, F. B., & Yolken, R. H. (2014). Seroreactive marker for inflammatory bowel disease and associations with antibodies to dietary proteins in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *16*(3), 230-240. <https://doi.org/10.1111/bdi.12159>
- Sfriso, P., Ghirardello, A., Botsios, C., Tonon, M., Zen, M., Bassi, N., Bassetto, F., & Doria, A. (2010). Infections and autoimmunity: The multifaceted relationship. *Journal of Leukocyte Biology*, *87*(3), 385-395. <https://doi.org/10.1189/jlb.0709517>
- Shao, B.-Z., Wang, S.-L., Fang, J., Li, Z.-S., Bai, Y., & Wu, K. (2019). Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Alleviates Inflammatory Bowel Disease Through Induction of AMPK-mTOR-p70S6K-Mediated Autophagy. *Inflammation*, *42*(5), 1666-1679. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01027-9>
- Shen, W. W. (1999). A history of antipsychotic drug development. *Comprehensive Psychiatry*, *40*(6), 407-414. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(99\)90082-2](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(99)90082-2)
- Shytle, R. D., Mori, T., Townsend, K., Vendrame, M., Sun, N., Zeng, J., Ehrhart, J., Silver, A. A., Sanberg, P. R., & Tan, J. (2004). Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors. *Journal of Neurochemistry*, *89*(2), 337-343. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2004.02347.x>
- Silva, A., Maduwage, K., Sedgwick, M., Pilapitiya, S., Weerawansa, P., Dahanayaka, N. J., Buckley, N. A., Johnston, C., Siribaddana, S., & Isbister, G. K. (2016). Neuromuscular Effects of Common Krait (*Bungarus caeruleus*) Envenoming in Sri Lanka. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *10*(2), e0004368. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004368>

- Singhal, S. K., Zhang, L., Morales, M., & Oz, M. (2007). Antipsychotic clozapine inhibits the function of alpha7-nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 52(2), 387-394. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.08.023>
- Siniavin, A. E., Streltsova, M. A., Kudryavtsev, D. S., Shelukhina, I. V., Utkin, Y. N., & Tsetlin, V. I. (2020). Activation of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Upregulates HLA-DR and Macrophage Receptors : Potential Role in Adaptive Immunity and in Preventing Immunosuppression. *Biomolecules*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/biom10040507>
- Sinkus, M. L., Graw, S., Freedman, R., Ross, R. G., Lester, H. A., & Leonard, S. (2015). The Human CHRNA7 and CHRFAM7A Genes : A Review of the Genetics, Regulation, and Function. *Neuropharmacology*, 96(0), 274-288. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.02.006>
- Sisco, F., & Peretti, C. S. (2000). *D Eugène Bleuler à Emile Kraepelin : Historique de la nosographie des schizophrénies*. 5.
- Skok, M., & Lykhmus, O. (2016). The Role of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors and $\alpha 7$ -Specific Antibodies in Neuroinflammation Related to Alzheimer Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 22(14), 2035-2049.
- Slevin, S. M., & Egan, L. J. (2015). New Insights into the Mechanisms of Action of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(12), 2909-2920. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000533>
- Smith, S. E. P., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K., & Patterson, P. H. (2007). Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6. *Journal of Neuroscience*, 27(40), 10695-10702. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007>

- Soler-Alfonso, C., Carvalho, C. M. B., Ge, J., Roney, E. K., Bader, P. I., Kolodziejska, K. E., Miller, R. M., Lupski, J. R., Stankiewicz, P., Cheung, S. W., Bi, W., & Schaaf, C. P. (2014). CHRNA7 triplication associated with cognitive impairment and neuropsychiatric phenotypes in a three-generation pedigree. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 22(9), 1071-1076. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.302>
- Sönmez, N., Romm, K. L., Andreassen, O. A., Melle, I., & Røssberg, J. I. (2013). Depressive symptoms in first episode psychosis : A one-year follow-up study. *BMC Psychiatry*, 13(1), 106. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-106>
- Sotelo, C. (2020). The History of the Synapse. *Anatomical Record (Hoboken, N.J.: 2007)*, 303(5), 1252-1279. <https://doi.org/10.1002/ar.24392>
- Stangeland, H., Orgeta, V., & Bell, V. (2018). Poststroke psychosis : A systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(8), 879-885. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317327>
- Steiner, J., Jacobs, R., Panteli, B., Brauner, M., Schiltz, K., Bahn, S., Herberth, M., Westphal, S., Gos, T., Walter, M., Bernstein, H.-G., Myint, A. M., & Bogerts, B. (2010). Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(7), 509-518. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0098-x>
- Stevens, K. E., Zheng, L., Floyd, K. L., & Stitzel, J. A. (2015). Maximizing the effect of an $\alpha 7$ nicotinic receptor PAM in a mouse model of schizophrenia-like sensory inhibition deficits. *Brain Research*, 1611, 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.044>
- Stone, T. W. (2021). Relationships and Interactions between Ionotropic Glutamate Receptors and Nicotinic Receptors in the CNS. *Neuroscience*, 468, 321-365. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.06.007>

- Stroup, T. S., & Gray, N. (2018). Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry, 17*(3), 341-356. <https://doi.org/10.1002/wps.20567>
- Szigeti, K., Ihnatovych, I., Birkaya, B., Chen, Z., Ouf, A., Indurthi, D. C., Bard, J. E., Kann, J., Adams, A., Chaves, L., Sule, N., Reisch, J. S., Pavlik, V., Benedict, R. H. B., Auerbach, A., & Wilding, G. (2020). CHRFA7A : A human specific fusion gene, accounts for the translational gap for cholinergic strategies in Alzheimer's disease. *EBioMedicine, 59*. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102892>
- Taly, A., Corringer, P.-J., Guedin, D., Lestage, P., & Changeux, J.-P. (2009). Nicotinic receptors : Allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system. *Nature Reviews. Drug Discovery, 8*(9), 733-750. <https://doi.org/10.1038/nrd2927>
- Tamouza, R., Meyer, U., Foiselle, M., Richard, J.-R., Wu, C.-L., Boukouaci, W., Le Corvoisier, P., Barrau, C., Lucas, A., Perron, H., & Leboyer, M. (2021). Identification of inflammatory subgroups of schizophrenia and bipolar disorder patients with HERV-W ENV antigenemia by unsupervised cluster analysis. *Translational Psychiatry, 11*(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01499-0>
- Tan, Y., Chu, Z., Shan, H., Zhangsun, D., Zhu, X., & Luo, S. (2022). Inflammation Regulation via an Agonist and Antagonists of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in RAW264.7 Macrophages. *Marine Drugs, 20*(3), Art. 3. <https://doi.org/10.3390/md20030200>
- Tarasenko, O., Voytenko, S., Koval, L., Lykhmus, O., Kalashnyk, O., & Skok, M. (2020). Unusual properties of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ion channels in B lymphocyte-derived SP-2/0 cells. *International Immunopharmacology, 82*, 106373. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106373>
- The Origin of the Concept of Psychosis : Canstatt 1841 - ProQuest.* (s. d.). Consulté 28 octobre

<https://www.proquest.com/openview/726d34324ba076c2b1863953bc28a35d/1?pq-origsite=gscholar&cbl=24790>

- Theorell, J., Ramberger, M., Harrison, R., Mgbachi, V., Jacobson, L., Waters, P., Erhardt, S., Sellgren, C. M., Cervenka, S., Piehl, F., & Irani, S. R. (2021). Screening for pathogenic neuronal autoantibodies in serum and CSF of patients with first-episode psychosis. *Translational Psychiatry*, 11(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01701-3>
- Thomsen, M. S., El-Sayed, M., & Mikkelsen, J. D. (2011). Differential Immediate and Sustained Memory Enhancing Effects of Alpha7 Nicotinic Receptor Agonists and Allosteric Modulators in Rats. *PLOS ONE*, 6(11), e27014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027014>
- Thomsen, M. S., & Mikkelsen, J. D. (2012a). Type I and II positive allosteric modulators differentially modulate agonist-induced up-regulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Journal of Neurochemistry*, 123(1), 73-83. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07876.x>
- Thomsen, M. S., & Mikkelsen, J. D. (2012b). The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ligands methyllycaconitine, NS6740 and GTS-21 reduce lipopolysaccharide-induced TNF- α release from microglia. *Journal of Neuroimmunology*, 251(1), 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.07.006>
- Titus, D. J., Johnstone, T., Johnson, N. H., London, S. H., Chapalamadugu, M., Hogenkamp, D., Gee, K. W., & Atkins, C. M. (2019). Positive allosteric modulation of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor as a treatment for cognitive deficits after traumatic brain injury. *PLoS One*, 14(10), e0223180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223180>
- Todman, D. (2008). Henry Dale and the discovery of chemical synaptic transmission. *European Neurology*, 60(3), 162-164. <https://doi.org/10.1159/000145336>

- Tregellas, J. R., & Wylie, K. P. (2018). Alpha7 Nicotinic Receptors as Therapeutic Targets in Schizophrenia. *Nicotine & Tobacco Research*, 21(3), 349-356. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty034>
- Tzartos, S. J., & Changeux, J. P. (1983). High affinity binding of alpha-bungarotoxin to the purified alpha-subunit and to its 27,000-dalton proteolytic peptide from *Torpedo marmorata* acetylcholine receptor. Requirement for sodium dodecyl sulfate. *The EMBO Journal*, 2(3), 381-387. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1983.tb01434.x>
- Tzartos, S. J., Cung, M. T., Demange, P., Loutrari, H., Mamalaki, A., Marraud, M., Papadouli, I., Sakarellos, C., & Tsikaris, V. (1991). The main immunogenic region (MIR) of the nicotinic acetylcholine receptor and the anti-MIR antibodies. *Molecular Neurobiology*, 5(1), 1-29. <https://doi.org/10.1007/BF02935610>
- Uno, Y., & Coyle, J. T. (2019). Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(5), 204-215. <https://doi.org/10.1111/pcn.12823>
- van Kampen, M., Selbach, K., Schneider, R., Schiegel, E., Boess, F., & Schreiber, R. (2004). AR-R 17779 improves social recognition in rats by activation of nicotinic $\alpha 7$ receptors. *Psychopharmacology*, 172(4), 375-383. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1668-7>
- Vernino, S., Low, P. A., Fealey, R. D., Stewart, J. D., Farrugia, G., & Lennon, V. A. (2000). Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in Autoimmune Autonomic Neuropathies. *New England Journal of Medicine*, 343, 847-855.
- Villa, C., Colombo, G., Meneghini, S., Gotti, C., Moretti, M., Ferini-Strambi, L., Chisci, E., Giovannoni, R., Becchetti, A., & Combi, R. (2019). CHRNA2 and Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy : Identification and Characterization of a Novel Loss of Function Mutation. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 17. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00017>

- Vogelpoel, L., Baeten, D., de Jong, E., & Den Dunnen, J. (2015). Control of cytokine production by human Fc gamma receptors : Implications for pathogen defense and autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00079>
- Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J., & Tracey, K. J. (2003a). Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *421*, 5.
- Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J., & Tracey, K. J. (2003b). Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, *421*(6921), 384-388. <https://doi.org/10.1038/nature01339>
- Ware, J. J., van den Bree, M. B. M., & Munafò, M. R. (2011). Association of the CHRNA5-A3-B4 Gene Cluster With Heaviness of Smoking : A Meta-Analysis. *Nicotine & Tobacco Research*, *13*(12), 1167-1175. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr118>
- Watson, R., Jepson, J. E. C., Bermudez, I., Alexander, S., Hart, Y., McKnight, K., Roubertie, A., Fecto, F., Valmier, J., Sattelle, D. B., Beeson, D., Vincent, A., & Lang, B. (2005). Alpha7-acetylcholine receptor antibodies in two patients with Rasmussen encephalitis. *Neurology*, *65*(11), 1802-1804. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191566.86977.04>
- Whitton, A. E., Lewandowski, K. E., & Hall, M.-H. (2021). Smoking as a Common Modulator of Sensory Gating and Reward Learning in Individuals with Psychotic Disorders. *Brain Sciences*, *11*(12), 1581. <https://doi.org/10.3390/brainsci11121581>
- Wise, T., Patrick, F., Meyer, N., Mazibuko, N., Oates, A. E., van der Bijl, A. H. M., Danjou, P., O'Connor, S. M., Doolin, E., Wooldridge, C., Rathjen, D., Macare, C., Williams, S. C. R., Perkins, A., & Young, A. H. (2020). Cholinergic Modulation of Disorder-Relevant Neural

- Circuits in Generalized Anxiety Disorder. *Biological Psychiatry*, 87(10), 908-915.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.013>
- Witebsky, E. (1954). Ehrlich's side-chain theory in the light of present immunology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 59(2), 168-181. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1954.tb45929.x>
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., & Steinhausen, H.-C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655-679.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
- Wolff, A. R., & Bilkey, D. K. (2010). The maternal immune activation (MIA) model of schizophrenia produces pre-pulse inhibition (PPI) deficits in both juvenile and adult rats but these effects are not associated with maternal weight loss. *Behavioural Brain Research*, 213(2), 323-327. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.008>
- Wollmuth, L. P., Chan, K., & Groc, L. (2021). The diverse and complex modes of action of anti-NMDA receptor autoantibodies. *Neuropharmacology*, 194, 108624.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108624>
- Wright, S. K., Rosch, R. E., Wilson, M. A., Upadhyay, M. A., Dhangar, D. R., Clarke-Bland, C., Wahid, T. T., Barman, S., Goebels, N., Kreye, J., Prüss, H., Jacobson, L., Bassett, D. S., Vincent, A., Greenhill, S. D., & Woodhall, G. L. (2021). Multimodal electrophysiological analyses reveal that reduced synaptic excitatory neurotransmission underlies seizures in a model

- of NMDAR antibody-mediated encephalitis. *Communications Biology*, 4(1), Art. 1.
<https://doi.org/10.1038/s42003-021-02635-8>
- Wu, J., & Tang, Y. (2020). Revisiting the Immune Balance Theory : A Neurological Insight Into the Epidemic of COVID-19 and Its Alike. *Frontiers in Neurology*, 11.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.566680>
- Wu, Z., Cheng, H., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2015). Ion channels gated by acetylcholine and serotonin : Structures, biology, and drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*, 36(8), Art. 8. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.66>
- Wu, E., Km, R., Ma, T., J, J., Mv, T., C, D., Co, B., R, M., K, R., Dl, K., D, C., & E, D. (2022). Immunologic profiling in schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Psychiatry Research*, 317. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114812>
- Xu, H., Shi, Q., Mo, Y., Wu, L., Gu, J., & Xu, Y. (2019). Downregulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in peripheral blood monocytes is associated with enhanced inflammation in preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1), 188.
<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2340-5>
- Yamakawa, M., Mukaino, A., Kimura, A., Nagasako, Y., Kitazaki, Y., Maeda, Y., Higuchi, O., Takamatsu, K., Watari, M., Yoshikura, N., Ikawa, M., Sugimoto, I., Sakurai, Y., Matsuo, H., Ando, Y., Shimohata, T., & Nakane, S. (2020). Antibodies to the $\alpha 3$ subunit of the ganglionic-type nicotinic acetylcholine receptors in patients with autoimmune encephalitis. *Journal of Neuroimmunology*, 349, 577399.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577399>
- Yang, T., Xiao, T., Sun, Q., & Wang, K. (2017). The current agonists and positive allosteric modulators of $\alpha 7$ nAChR for CNS indications in clinical trials. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7(6), 611-622. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.09.001>

- Yang, Y., Paspalas, C. D., Jin, L. E., Picciotto, M. R., Arnsten, A. F. T., & Wang, M. (2013). Nicotinic $\alpha 7$ receptors enhance NMDA cognitive circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(29), 12078-12083. <https://doi.org/10.1073/pnas.1307849110>
- Yolken, R. H., & Torrey, E. F. (2008). Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, *13*(5), 470-479. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.5>
- Yolland, C. O., Hanratty, D., Neill, E., Rossell, S. L., Berk, M., Dean, O. M., Castle, D. J., Tan, E. J., Phillipou, A., Harris, A. W., Barreiros, A. R., Hansen, A., & Siskind, D. (2020). Meta-analysis of randomised controlled trials with N-acetylcysteine in the treatment of schizophrenia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *54*(5), 453-466. <https://doi.org/10.1177/0004867419893439>
- Young, J. W., Crawford, N., Kelly, J. S., Kerr, L. E., Marston, H. M., Spratt, C., Finlayson, K., & Sharkey, J. (2007). Impaired attention is central to the cognitive deficits observed in alpha 7 deficient mice. *European Neuropsychopharmacology*, *17*(2), 145-155. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.03.008>
- Zakrzewicz, A., Richter, K., Agné, A., Wilker, S., Siebers, K., Fink, B., Krasteva-Christ, G., Althaus, M., Padberg, W., Hone, A. J., McIntosh, J. M., & Grau, V. (2017). Canonical and Novel Non-Canonical Cholinergic Agonists Inhibit ATP-Induced Release of Monocytic Interleukin-1 β via Different Combinations of Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunits $\alpha 7$, $\alpha 9$ and $\alpha 10$. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00189>

- Zamanpoor, M., Ghaedi, H., & Omrani, M. D. (2020). The genetic basis for the inverse relationship between rheumatoid arthritis and schizophrenia. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 8(11), e1483. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1483>
- Zhang, J., Yao, W., Ren, Q., Yang, C., Dong, C., Ma, M., Wu, J., & Hashimoto, K. (2016). Depression-like phenotype by deletion of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor : Role of BDNF-TrkB in nucleus accumbens. *Scientific Reports*, 6(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/srep36705>
- Zhao, Z.-S., Granucci, F., Yeh, L., Schaffer, P. A., & Cantor, H. (1998). Molecular Mimicry by Herpes Simplex Virus-Type 1 : Autoimmune Disease After Viral Infection. *Science*, 279(5355), 1344-1347. <https://doi.org/10.1126/science.279.5355.1344>
- Zhu, J., Fang, F., Sjölander, A., Fall, K., Adami, H. O., & Valdimarsdóttir, U. (2017). First-onset mental disorders after cancer diagnosis and cancer-specific mortality : A nationwide cohort study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(8), 1964-1969. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx265>
- Ziats, M. N., Goin-Kochel, R. P., Berry, L. N., Ali, M., Ge, J., Guffey, D., Rosenfeld, J. A., Bader, P., Gambello, M. J., Wolf, V., Penney, L. S., Miller, R., Lebel, R. R., Kane, J., Bachman, K., Troxell, R., Clark, G., Minard, C. G., Stankiewicz, P., ... Schaaf, C. P. (2016). The complex behavioral phenotype of 15q13.3 microdeletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 18(11), Art. 11. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.9>
- Zoli, M., Pistillo, F., & Gotti, C. (2015). Diversity of native nicotinic receptor subtypes in mammalian brain. *Neuropharmacology*, 96, 302-311. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.003>
- Zwart, R., De Filippi, G., Broad, L. M., McPhie, G. I., Pearson, K. H., Baldwinson, T., & Sher, E. (2002). 5-Hydroxyindole potentiates human $\alpha 7$ nicotinic receptor-mediated responses

and enhances acetylcholine-induced glutamate release in cerebellar slices.
Neuropharmacology, 43(3), 374-384. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(02\)00094-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(02)00094-1)

Figures

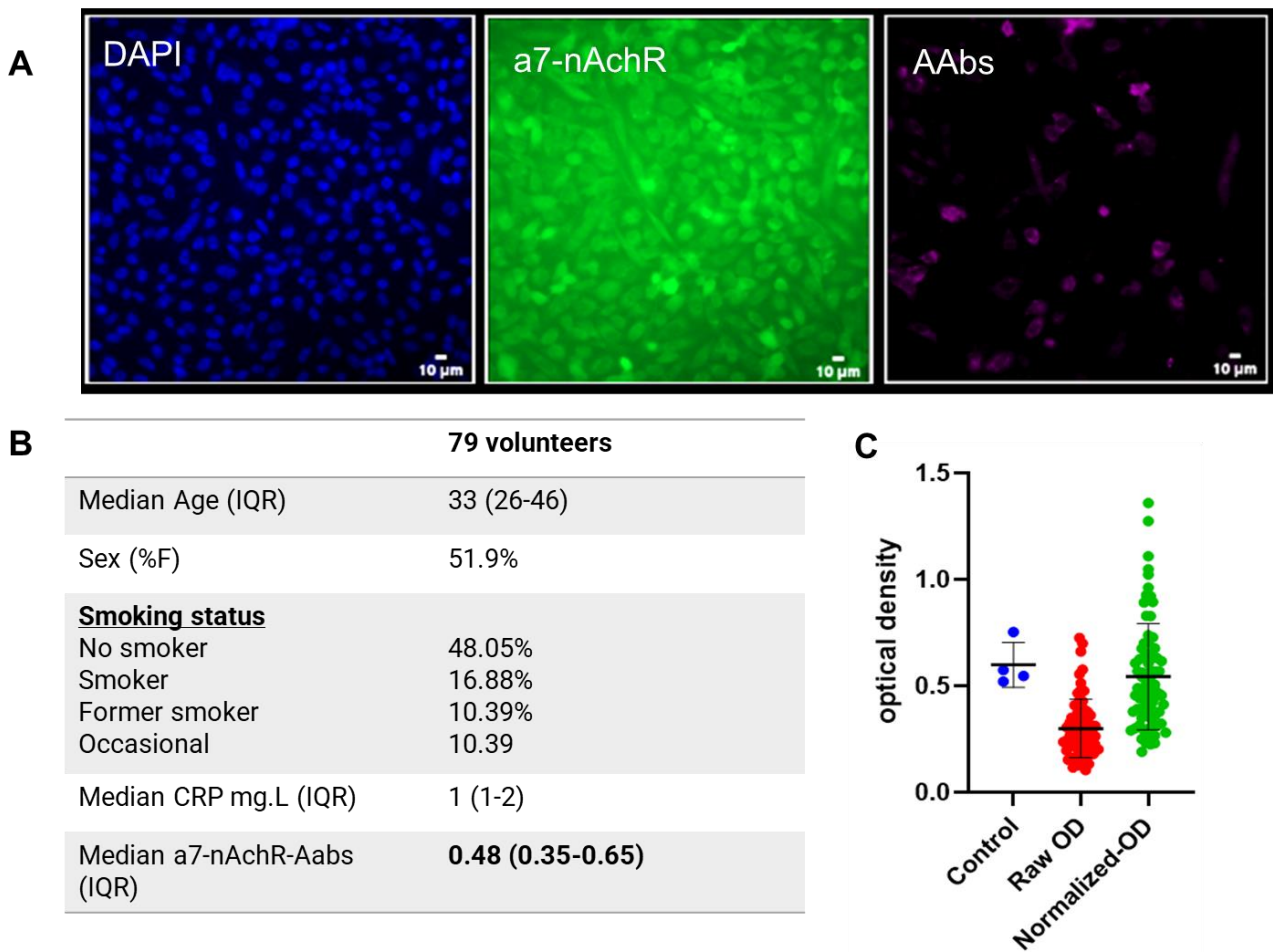


Figure 1: Anti- $\alpha 7$ -nAChR-AAbs presence in the human serum (A) serum binding to the native conformation of the human $\alpha 7$ -nAChR expressed in CHO infected with lentiviral vectors (Darrau et al., submission pending) (B) characteristics of the human sample (C) Optical density of human serum given by the ELISA before (raw OD) and after (normalized OD) normalization on the positive control

Table 1: Characteristics of the 8 volunteers selected

Sujet	Normalized DO	Age (years)	Sex	Inclusion	Tobacco	CRP ml/l
Sujet 1	0,257	23	Male	29/01/2015	Non smoker	4
Sujet 2	0,298	34	Female	24/11/2014	Non smoker	1
Sujet 3	0,301	42	Female	01/04/2015	Non smoker	1
Sujet 4	0,829	50	Male	24/06/2015	Non smoker	3
Sujet 5	0,927	23	Female	17/06/2014	Non smoker	1
Sujet 6	0,962	26	Female	02/09/2014	Non smoker	1
Sujet 7	1,274	39	Male	07/10/2015	Non smoker	1
Sujet 8	1,359	19	Female	16/04/2019	Non smoker	5

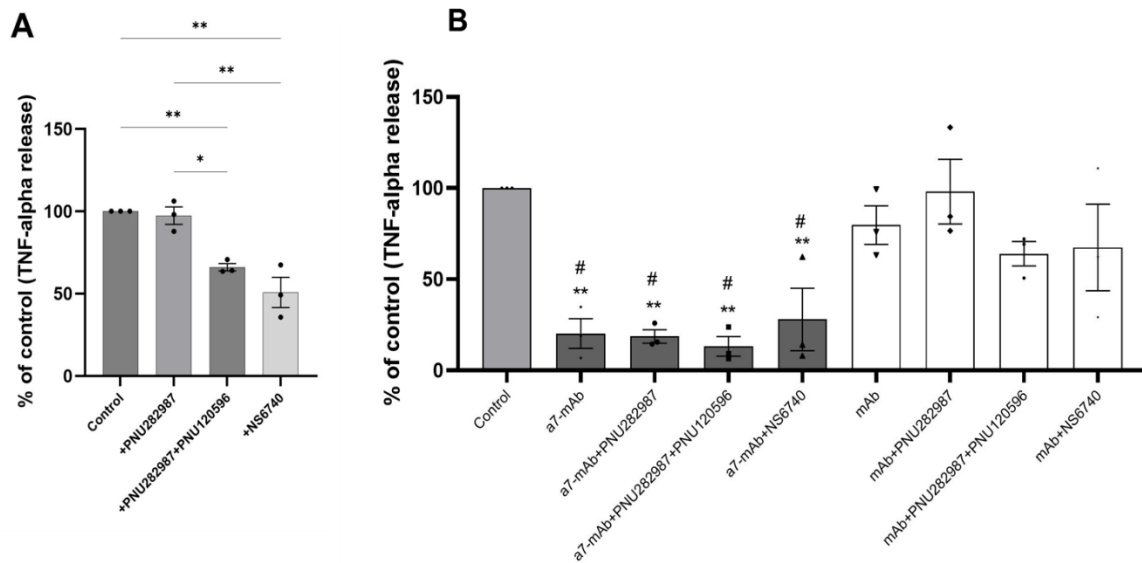


Figure 2 : Effect of drugs targeting the $\alpha 7$ -nAChR on THP-1 monocytes and human PBMCs (A) incubation with the agonist PNU 282,987 did not decrease the TNF- α release induced by LPS stimulation while its combination with the positive allosteric modulator (PNU 120,596) or the silent agonist NS6740 decreases TNF- α release in THP-1 (B) Effects of overnight incubation with the mAb targeting the $\alpha 7$ -nAChR or its isotype control on the release of TNF- α in THP-1 exposed to LPS E.coli . .

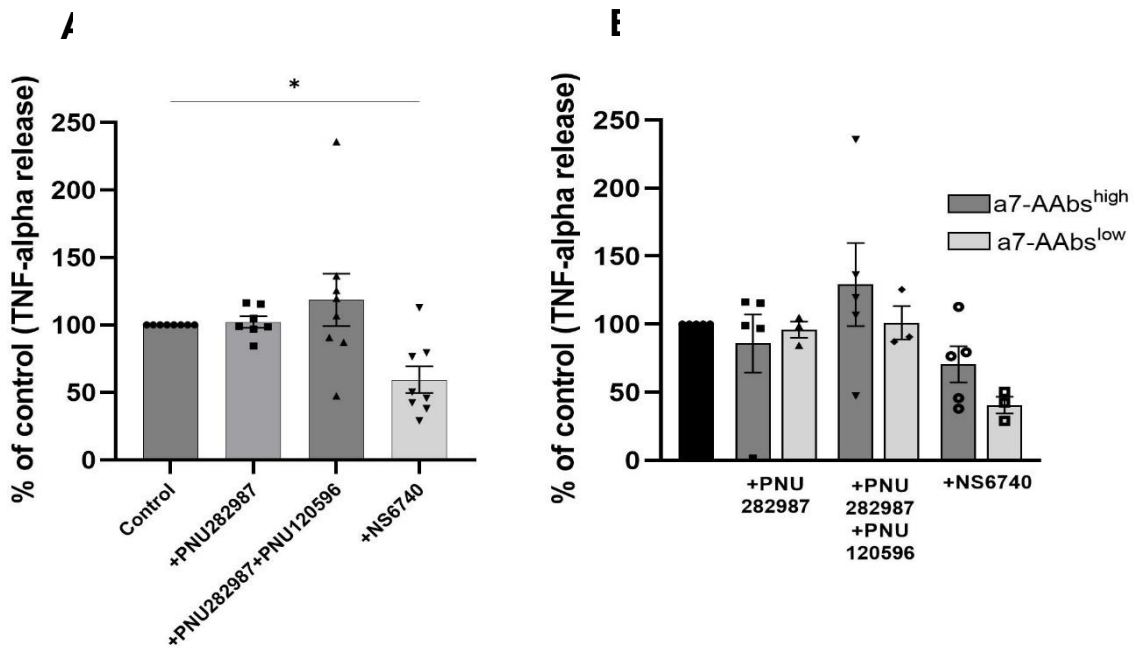


Figure 3: TNF- α release profiles and effect of nicotinic drugs in human PBMCs with high and low levels (a7-AAbs^{high} and a7-AAbs^{low}) of anti- α 7-nAChR AAbs (A) Significant decrease of TNF- α release in PBMCs treated with 20 μ M NS6740 (B) No significant differences in TNF- α release in PBMCs from subjects with α 7-nAChR-AAbs^{high} compared to PBMCs from subject with α 7-nAChR-AAbs^{low}.

C. Case report : en préparation pour soumission (The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry)

A case of anti- α 7-nicotinic receptors and NMDA autoantibodies in a patient with a double diagnosis of autism spectrum disorder and schizophrenia

Estelle Darrau^{1,4}, Dimitri Psimaras^{5,6}, Stéphanie Pons⁴, Caroline Barau, Jean-Romain Richard, Ryad Tamouza, Rudy Tokarski^{1,2}, Marios Zouridakis⁷, Jérôme Honnorat⁸, Marion Leboyer^{1,2,3*}, Uwe Maskos^{4*}

Affiliations

¹Université Paris Est Créteil, INSERM U955, IMRB, Translational NeuroPsychiatry Laboratory, F-94010, Créteil, France.

²AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Département Médico-Universitaire de Psychiatrie et d'Addictologie (DMU IMPACT), Fédération Hospitalo-Universitaire de Médecine de Précision en Psychiatrie (FHU ADAPT), F-94010, France.

³Fondation FondaMental, France.

⁴Institut Pasteur, Université de Paris, Integrative Neurobiology of Cholinergic Systems, CNRS UMR 3571, Paris, France.

⁵Neurology 2 Department Mazarin, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013, Paris, France.

⁶Sorbonne Université, Inserm, CNRS, Paris Brain Institute, Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière, ICM, 75013, Paris, France.

⁷Laboratory of Molecular Neurobiology and Immunology, Hellenic Pasteur Institute, Athens, Greece

⁸ French Reference Center on Paraneoplastic Neurological Syndromes and Autoimmune Encephalitis, Hospices Civils de Lyon, Bron, France.

*These authors share seniority

Key words: psychosis-autoantibodies, NMDA nicotinic receptors, CSF

Corresponding author(s):

Correspondence: Estelle DARRAU, estelle.darrau@gmail.com

Abstract

Objective: Neurological exploration of a patient with a double diagnosis of schizophrenia (SZ) and autism spectrum disorder (ASD) with serum anti-NMDAR and anti- α 7-nAChRs autoantibodies (AAbs).

Methods: To detect autoantibody, Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) using the extracellular part of the α 7-nAChR and cell-based assay (CBA) for NMDAR

Results: The patient exhibited residual negative symptoms without neurological symptoms. MRI showed a discrete left temporal hypometabolism, and lumbar puncture was negative for NMDAR-AAbs. Anti- α 7-nAChR-AAbs were detectable both in serum and CSF

Conclusion: Nicotinic receptors represent a promising target in the understanding of neurological and psychiatric diseases. Further studies including CSF investigations should include the screening of anti-nAChR-AAbs to pursue their functional characterisation

Since the discovery of anti-N-methyl-D-aspartate receptors autoantibodies (AAbs) in women presenting a psychotic episode with gynaecologic cancer (Dalmau et al., 2007, 2008), a wide range of anti-CNS AAbs targeting intracellular (anti-HU, anti-ANA, antiYO etc.) or cell-surface antigen (anti-NMDAR, AMPAR, GABAR, VGKC) have been reported in the serum of patients suffering from psychosis associated or not with subtle neurological manifestations (Ellul et al., 2017; Endres et al., 2022; Pape et al., 2019). Among the neuronal receptors, the pentameric $\alpha 7$ subtype of the nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ -nAChR) seems to be involved in autoimmune psychosis (Tregellas & Wylie, 2018). This ligand-gated ion channel is highly expressed in brain areas related to cognition and emotions such as the prefrontal cortex and hippocampus and has been linked to psychiatric diseases (Koukouli & Changeux, 2020). It is expressed not only in neurons, but it is also widely expressed in microglia, peripheral immune cells, lung and gut epithelium (Filippini et al., 2012; Shao et al., 2019). Some studies showed the presence of such AAbs in the serum of patients with neuropsychiatric diseases and Rasmussen encephalitis (Chandley et al., 2009; Koval et al., 2011b; Watson et al., 2005). Here, we describe the follow-up in neurology unit of a psychiatric patient with both SZ and ASD presenting serum anti-NMDAR and anti- $\alpha 7$ -nAChR AAbs.

Case presentation

A 34 -year-old male patient with a double diagnosis of ASD and SZ (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, DSM-IV) was included in the cohort I-GIVE (I-GIVE-Immuno-genetic Environment retrovirus) Before blood sampling for serologies, the patient gave an informed consent for his participation in the study, which was approved by the Comité de Protection des Personnes Ile-de-France III. A blood test allowed to identify serum anti-

NMDA and anti-nAChR AAbs. The patient was non-smoker, and had no personal or family history of autoimmune or family history of psychiatric diseases.

The patient, born in China, grew up in the Dominican Republic before arriving in France at 7 years old. Prodromal signs of social withdrawal appeared when the patient was 2 and worsened over the time. These social deficits were first identified in elementary school and resulted in a first contact with a psychiatrist who diagnosed an ASD. At 13-14 years old, the patient stopped his medical follow-up and was dropped out of school. The aggravation of negative symptoms and autistic traits led to the initiation of the antipsychotic aripiprazole (5mg/day). One year later, the patient exhibited his first psychotic symptoms characterized by an erotomaniac delirium along with persecution and mystical delusions.

The patient was hospitalized in psychiatric care following a suicide attempt and treated with risperidone (2mg/day). He reports auditive hallucination, delusions, thought disorders with apragmatism and emotional blunting. These symptoms were resistant to regular antipsychotic intake. The day of the inclusion in the protocol, the patient presented mainly negative symptoms encompassing a lack of eye contact, avolition, and a disorganized thinking as well as delusions of persecution, motor stereotypies and social withdrawal. The patient has a clinical global impression (CGI) score of 6/7 (Table.1) meaning that he was severely ill (Table.1). A detailed neuropsychological assessment pointed out a severe psychomotor retardation and a deficit in cognitive flexibility. The biological examination showed a low level in vitamin D, hypercalcemia, and the presence of serum anti-NMDA anti-alpha7nAChR AAbs.

A Neurological evaluation was made 3 years after the inclusion. Brain imaging revealed a discrete temporal hypometabolism as well as a sleep maintenance disorder including a poor

slow-waves sleep and acute synchronous bitemporal anomalies on EEG. CSF analyses did not reveal any anti-NMDA AAbs but have highlighted the slight presence of anti- α 7-nAChR AAbs (Fig. 1). Serological and CSF analyses did not highlight other AAbs or inflammation.

Discussion

The presence of autoimmune mechanisms in patients suffering from mental illnesses has been extensively documented over the last decade (Al-Diwani et al., 2017; Graus et al., 2010). Most of the studies are case controls using CBA detection which is used in routine to diagnose autoimmune encephalitis in patients with very severe neurological presentation encompassing seizures, autonomic dysfunction, respiratory difficulties, and loss of consciousness potentially conducting to coma. In addition, several studies showed that such AAbs are found in serum, and usually not in the CSF, of patients with first-episode psychosis, SZ, or schizophreniform disorder. However, the data are still controversial concerning their prevalence and their link with clinical symptoms. Functional studies using serum anti-NMDAR-AAbs found both in subjects with psychosis and healthy controls showed that AAbs did not exhibit the same effect as psychotic patient's AAbs disturbed the traffic of the NMDAR without internalization (Jézéquel, Johansson, et al., 2017).

The patient did not have anti-NMDAR AAbs in both serum and CSF during the neurological follow-up that can be explained either by the use of different detection techniques since the detection was not performed in the same laboratory at the inclusion and the neurological follow-up. This has been previously highlighted in the paper of Jézéquel et al. showed that the same sample could be considered as positive or not according to the detection technique used (Jézéquel, Rogemond, et al., 2017). The fluctuation of AAbs have also been pointed out in autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis or systemic lupus

erythematosus (Pisetsky, 2020). A research study from Ando et al. showed that patients with serum NMDAR-AAbs were negative several months after being resampled (Ando et al., 2016) while the same detection technique was used. Thus, we can hypothesize that psychiatric patients display life-time fluctuations in their AAbs levels as it has been already described by Pan et al (Ehrenreich et al., 2021; Pan et al., 2021). Indeed, the publications on the prevalence of serum AAbs in psychiatric patients take blood samples, mostly during acute episode consistently with the guidelines based on NMDAR EAI (C.-H. Chen et al., 2017; Ehrenreich et al., 2021). However, a recent study showed that AAbs are not associated to a psychotic transition in subject at clinical high risk to develop a psychotic disorder (Pollak et al., 2021). Further studies need to include a prospective follow-up with several time points for clinical assessments, serologies and CSF investigations. On the other hand, we found anti- $\alpha 7$ -nAChR-AAbs in the CSF of the patient despite absence of an inflammatory profile in CSF. Previous studies demonstrated that, in the brain, the $\alpha 7$ -nAChR could interact with other membrane receptors including the NMDAR and modulates Ach release on glutamatergic neurons (Elnagar et al., 2018; H. Lin et al., 2014; Y. Yang et al., 2013). We can suppose that anti- $\alpha 7$ nAChR-AAbs could disturb the glutamatergic system which is dysregulated in schizophrenic patients (Uno & Coyle, 2019). Further functional studies with patient's serum AAbs and monoclonal AAbs need to explore this possible mechanism. Here, we described for the first time the presence of anti-nAChR AAbs in the CSF of a patient with a double diagnosis of SZ and ASD. These findings open new avenues for the understanding of autoimmune psychosis and propose a new physio-pathological mechanism that requires further functional and clinical characterization.

Figures & Tables

Table 1: Psychiatric and serologic features at the inclusion
<u>Positive and Negative Symptom Scale</u> Positive = 17 Negative= 21 General= 39 Total = 77 Wallwork positive = 9 Wallwork negative = 23 Wallwork disorganization = 7 Wallwork depression = 5 Wallwork excitation = 6 Clinical global impression= 6 (severely ill)
<u>Serum antibodies</u> LGI1 = negative NMDA = positive α 7-nAChR = high Herpes simplex I = neg Cytomegalovirus = pos Toxoplasma gondii = pos Saccharomyces cerevisiae = pos

Table 2: CSF analyses (follow-up)	
<u>CSF</u>	Clear
Aspect	0
Red blood cells (/mm ³)	0
Leucocytes(/mm ³)	
<u>Virology :</u>	Negative
Cytomegalovirus	Negative
Herpes simplex-1	Negative
Herpes-simplex-2	Negative
Varicelle-Zona	Negative
Epstein-Barr	Negative
Adenovirus	
Proteins (g/l)	0.35
Glucose(mmol/l)	3.8
Chloride(mmol/l)	125

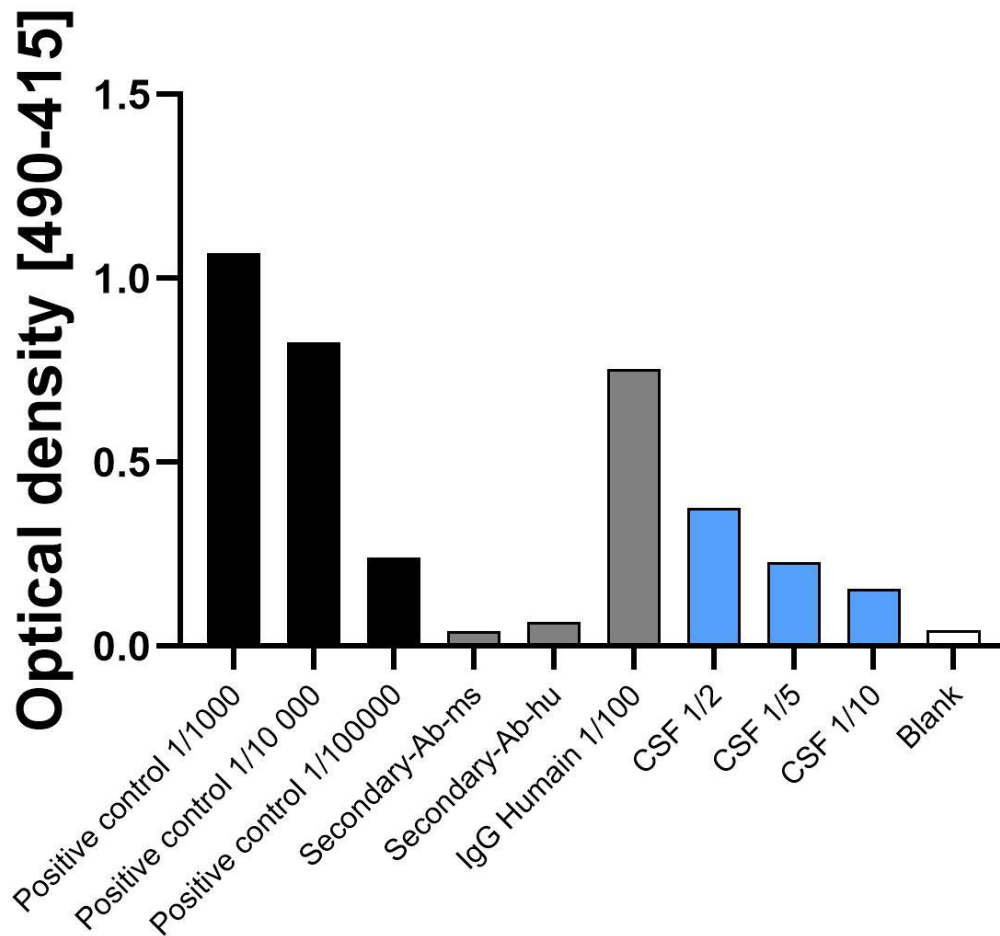


Fig 1: Anti- α 7-nAChR-AAbs in CSF measured with ELISA: the extracellular part of the α 7-nAChR was used to coat 96-wells plate. Mouse monoclonal antibodies against α 7-nAChR (#MA531691, Fischer Scientific) was used at $1\mu\text{g}$, 100 ng and 10ng/ml were used. Negative control were secondary antibodies anti-mouse and anti-human IgG (secondary antibodies (Peroxidase AffiniPure Goat Anti-Human IgG, F(ab')₂ fragment specific (109-036-098; JacksonImmunoResearch, Cambridgeshire, UK), or HRP-Goat anti-mouse IgG (H+L) secondary Antibody (catalog no. 65-6120; Thermofisher, Waltham, Massachusetts, US). A commercial sample of pooled human IgGs was used as a control of secondary Ab efficiency.

References

- Abbas, M., Alzarea, S., Papke, R. L., & Rahman, S. (s. d.). Effects of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Positive Allosteric Modulator on BDNF, NKCC1 and KCC2 Expression in the Hippocampus following Lipopolysaccharide-Induced Allodynia and Hyperalgesia in a Mouse Model of Inflammatory Pain. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 20(4), 366-377.
- Abbas, M., Alzarea, S., Papke, R. L., & Rahman, S. (2021). Effects of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Positive Allosteric Modulator on BDNF, NKCC1 and KCC2 Expression in the Hippocampus following Lipopolysaccharide-Induced Allodynia and Hyperalgesia in a Mouse Model of Inflammatory Pain. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 20(4), 366-377. <https://doi.org/10.2174/1871527319666201230102616>
- Abrams, D. J., Rojas, D. C., & Arciniegas, D. B. (2008). Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(6), 1089-1109.
- Al-Diwani, A. A. J., Pollak, T. A., Irani, S. R., & Lennox, B. R. (2017). Psychosis : An autoimmune disease? *Immunology*, 152(3), 388-401. <https://doi.org/10.1111/imm.12795>
- Alevy, Y. G., Tucker, J., & Mohanakumar, T. (1992). CD32A (Fc γ RIIa) mRNA expression and regulation in blood monocytes and cell lines. *Molecular Immunology*, 29(11), 1289-1297. [https://doi.org/10.1016/0161-5890\(92\)90165-T](https://doi.org/10.1016/0161-5890(92)90165-T)
- Alkondon, M., & Albuquerque, E. X. (2005). Nicotinic Receptor Subtypes in Rat Hippocampal Slices Are Differentially Sensitive to Desensitization and Early in Vivo Functional Up-Regulation by Nicotine and to Block by Bupropion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313(2), 740-750. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.081232>

- Alzarea, S., Abbas, M., Ronan, P. J., Lutfy, K., & Rahman, S. (2022). The Effect of an α -7 Nicotinic Allosteric Modulator PNU120596 and NMDA Receptor Antagonist Memantine on Depressive-like Behavior Induced by LPS in Mice : The Involvement of Brain Microglia. *Brain Sciences*, 12(11), Art. 11. <https://doi.org/10.3390/brainsci12111493>
- Alzarea, S., & Rahman, S. (2019). Alpha-7 nicotinic receptor allosteric modulator PNU120596 prevents lipopolysaccharide-induced anxiety, cognitive deficit and depression-like behaviors in mice. *Behavioural Brain Research*, 366, 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.019>
- Aminoff, S. R., Onyeka, I. N., Ødegaard, M., Simonsen, C., Lagerberg, T. V., Andreassen, O. A., Romm, K. L., & Melle, I. (2022). Lifetime and point prevalence of psychotic symptoms in adults with bipolar disorders : A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 1-13. <https://doi.org/10.1017/S003329172200201X>
- Ananth, J., Swartz, R., Burgoyne, K., & Gadasally, R. (1994). Hepatic disease and psychiatric illness : Relationships and treatment. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 62(3-4), 146-159. <https://doi.org/10.1159/000288917>
- Ando, Y., Shimazaki, H., Shiota, K., Tetsuka, S., Nakao, K., Shimada, T., Kurata, K., Kuroda, J., Yamashita, A., Sato, H., Sato, M., Eto, S., Onishi, Y., Tanaka, K., & Kato, S. (2016). Prevalence of elevated serum anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody titers in patients presenting exclusively with psychiatric symptoms : A comparative follow-up study. *BMC Psychiatry*, 16, 226. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0948-9>
- Andrzejak, E., Rabinovitch, E., Kreye, J., Prüss, H., Rosenmund, C., Ziv, N. E., Garner, C. C., & Ackermann, F. (2022). Patient-Derived Anti-NMDAR Antibody Disinhibits Cortical Neuronal Networks through Dysfunction of Inhibitory Neuron Output. *Journal of Neuroscience*, 42(15), 3253-3270. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1689-21.2022>

- Araud, T., Graw, S., Berger, R., Lee, M., Neveu, E., Bertrand, D., & Leonard, S. (2011). The chimeric gene *CHRFAM7A*, a partial duplication of the *CHRNA7* gene, is a dominant negative regulator of $\alpha 7$ *nAChR function. *Biochemical Pharmacology*, *82*(8), 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.06.018>
- Aripaka, S. S., & Mikkelsen, J. D. (2020). Anti-Inflammatory Effect of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulators on BV2 Cells. *Neuroimmunomodulation*, *27*(4), 194-202. <https://doi.org/10.1159/000513197>
- Ashok, A. H., Baugh, J., & Yeragani, V. K. (2012). Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). *Indian Journal of Psychiatry*, *54*(1), 95-96. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.94660>
- Avramopoulou, V., Mamalaki, A., & Tzartos, S. J. (2004). Soluble, oligomeric, and ligand-binding extracellular domain of the human alpha7 acetylcholine receptor expressed in yeast : Replacement of the hydrophobic cysteine loop by the hydrophilic loop of the ACh-binding protein enhances protein solubility. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(37), 38287-38293. <https://doi.org/10.1074/jbc.m402533200>
- Ayesh, B. M., Al-Masri, R., & Abed, A. A. (2018). *CHRNA5* and *CHRNA3* polymorphism and lung cancer susceptibility in Palestinian population. *BMC Research Notes*, *11*, 218. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3310-0>
- Baethge, C., Baldessarini, R. J., Freudenthal, K., Streeruwitz, A., Bauer, M., & Bschor, T. (2005). Hallucinations in bipolar disorder : Characteristics and comparison to unipolar depression and schizophrenia. *Bipolar Disorders*, *7*(2), 136-145. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00175.x>
- Báez-Pagán, C. A., Delgado-Vélez, M., & Lasalde-Dominicci, J. A. (2015). Activation of the Macrophage $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor and Control of Inflammation. *Journal*

of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology, 10(3), 468-476. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9601-5>

Bagdas, D., Wilkerson, J. L., Kulkarni, A., Toma, W., AlSharari, S., Gul, Z., Lichtman, A. H., Papke, R. L., Thakur, G. A., & Damaj, M. I. (2016). The $\alpha 7$ nicotinic receptor dual allosteric agonist and positive allosteric modulator GAT107 reverses nociception in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *British Journal of Pharmacology*, 173(16), 2506-2520. <https://doi.org/10.1111/bph.13528>

Baird, A., Coimbra, R., Dang, X., Eliceiri, B. P., & Costantini, T. W. (2016). Up-regulation of the human-specific CHRFAM7A gene in inflammatory bowel disease. *BBA Clinical*, 5, 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.12.003>

Bakanidze, G., Roinishvili, M., Chkonia, E., Kitzrow, W., Richter, S., Neumann, K., Herzog, M. H., Brand, A., & Puls, I. (2013). Association of the Nicotinic Receptor $\alpha 7$ Subunit Gene (CHRNA7) with Schizophrenia and Visual Backward Masking. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 133. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00133>

Balu, D. T. (2016). The NMDA Receptor and Schizophrenia : From Pathophysiology to Treatment. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 76, 351-382. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.01.006>

Barbero, J. D., Palacín, A., Serra, P., Solé, M., Ortega, L., Cabezas, Á., Montalvo, I., Algora, M. J., Martorell, L., Vilella, E., Sánchez-Gistau, V., & Labad, J. (2020). Association between anti-thyroid antibodies and negative symptoms in early psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 14(4), 470-475. <https://doi.org/10.1111/eip.12873>

Beer, M. D. (1996). Psychosis : A history of the concept. *Comprehensive Psychiatry*, 37(4), 273-291. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(96\)90007-3](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(96)90007-3)

- Ben Mkaddem, S., Hayem, G., Jönsson, F., Rossato, E., Boedec, E., Boussetta, T., El Benna, J., Launay, P., Goujon, J.-M., Benhamou, M., Bruhns, P., & Monteiro, R. C. (2014). Shifting FcγRIIA-ITAM from activation to inhibitory configuration ameliorates arthritis. *The Journal of Clinical Investigation*, *124*(9), 3945-3959. <https://doi.org/10.1172/JCI74572>
- Benfante, R., Antonini, R. A., De Pizzol, M., Gotti, C., Clementi, F., Locati, M., & Fornasari, D. (2011). Expression of the α7 nAChR subunit duplicate form (CHRFAM7A) is down-regulated in the monocytic cell line THP-1 on treatment with LPS. *Journal of Neuroimmunology*, *230*(1), 74-84. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.09.008>
- Benros, M. E., Nielsen, P. R., Nordentoft, M., Eaton, W. W., Dalton, S. O., & Mortensen, P. B. (2011). Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia : A 30-year population-based register study. *The American Journal of Psychiatry*, *168*(12), 1303-1310. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030516>
- Bergink, V., Gibney, S. M., & Drexhage, H. A. (2014). Autoimmunity, Inflammation, and Psychosis : A Search for Peripheral Markers. *Biological Psychiatry*, *75*(4), 324-331. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.037>
- Bernik, T. R., Friedman, S. G., Ochani, M., DiRaimo, R., Ulloa, L., Yang, H., Sudan, S., Czura, C. J., Ivanova, S. M., & Tracey, K. J. (2002). Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of Experimental Medicine*, *195*(6), 781-788. <https://doi.org/10.1084/jem.20011714>
- Bertrand, D., & Terry, A. V. (2018). The wonderland of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Biochemical Pharmacology*, *151*, 214-225. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.12.008>
- Besson, M., David, V., Baudonnat, M., Cazala, P., Guilloux, J.-P., Reperant, C., Cloez-Tayarani, I., Changeux, J.-P., Gardier, A. M., & Granon, S. (2012). Alpha7-nicotinic receptors

- modulate nicotine-induced reinforcement and extracellular dopamine outflow in the mesolimbic system in mice. *Psychopharmacology*, 220(1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2422-1>
- Bg, C., Fk, S., & Gf, W. (2017). Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars in Immunopathology*, 39(5). <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>
- Bhattacharya, P., Thirupathi, M., Elshabrawy, H. A., Alharshawi, K., Kumar, P., & Prabhakar, B. S. (2015). GM-CSF: An Immune Modulatory Cytokine that can Suppress Autoimmunity. *Cytokine*, 75(2), 261-271. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.030>
- Binks, S., Varley, J., Lee, W., Makuch, M., Elliott, K., Gelfand, J. M., Jacob, S., Leite, M. I., Maddison, P., Chen, M., Geschwind, M. D., Grant, E., Sen, A., Waters, P., McCormack, M., Cavalleri, G. L., Barnardo, M., Knight, J. C., & Irani, S. R. (2018). Distinct HLA associations of LGI1 and CASPR2-antibody diseases. *Brain: A Journal of Neurology*, 141(8), 2263-2271. <https://doi.org/10.1093/brain/awy109>
- Borroni, V., & Barrantes, F. J. (2021). Homomeric and Heteromeric $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Some Central Nervous System Diseases. *Membranes*, 11(9), 664. <https://doi.org/10.3390/membranes11090664>
- Box, G. E. P., & Cox, D. R. (s. d.). *An Analysis of Transformations*. 43.
- Brambilla, P., Bellani, M., Isola, M., Bergami, A., Marinelli, V., Dusi, N., Rambaldelli, G., Tansella, M., Finardi, A. M., Martino, G., Perlini, C., & Furlan, R. (2014). Increased M1/decreased M2 signature and signs of Th1/Th2 shift in chronic patients with bipolar disorder, but not in those with schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 4, e406. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.46>
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Jankowski, Z., Kumaratilake, J., Henneberg, M., & Gos, T. (2014). The Role of Dopamine

- in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective : Old Fashioned, but Still in Vogue. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 47.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 383-402.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
- Buhrmann, C., Shayan, P., Aggarwal, B. B., & Shakibaei, M. (2013). Evidence that TNF- β (lymphotoxin α) can activate the inflammatory environment in human chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy*, 15(6), R202. <https://doi.org/10.1186/ar4393>
- Bursztajn, S., & Gershon, M. D. (1977). Discrimination between nicotinic receptors in vertebrate ganglia and skeletal muscle by alpha-bungarotoxin and cobra venoms. *The Journal of Physiology*, 269(1), 17-31. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1977.sp011890>
- Burton, C. Z., Ryan, K. A., Kamali, M., Marshall, D. F., Harrington, G., McInnis, M. G., & Tso, I. F. (2018). Psychosis in Bipolar Disorder : Does It Represent a More 'Severe' Illness? *Bipolar disorders*, 20(1), 18-26. <https://doi.org/10.1111/bdi.12527>
- Cahalan, S. (2016). Anti-N-Methyl-D-Aspartate Encephalitis : A Patient's Perspective. *Biological Psychiatry*, 79(9), 708-709.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.03.1046>
- Calabrese, J., & Khalili, Y. A. (2022). Psychosis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546579/>
- Calmon-Hamaty, F., Combe, B., Hahne, M., & Morel, J. (2011). Lymphotoxin α revisited : General features and implications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 13(4), 232. <https://doi.org/10.1186/ar3376>

- Cano, R. L. E., & Lopera, H. D. E. (2013). Introduction to T and B lymphocytes. In *Autoimmunity : From Bench to Bedside [Internet]*. El Rosario University Press. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>
- Cardno, A. G., Rijsdijk, F. V., Sham, P. C., Murray, R. M., & McGuffin, P. (2002). A Twin Study of Genetic Relationships Between Psychotic Symptoms. *American Journal of Psychiatry*, *159*(4), 539-545. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.539>
- Cardno, A. G., Rijsdijk, F. V., West, R. M., Gottesman, I. I., Craddock, N., Murray, R. M., & McGuffin, P. (2012). A TWIN STUDY OF SCHIZOAFFECTIVE-MANIA, SCHIZOAFFECTIVE-DEPRESSION AND OTHER PSYCHOTIC SYNDROMES. *American Journal of Medical Genetics*, *159B*(2), 172-182. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32011>
- Cavaillon, J. M. (1994). Cytokines and macrophages. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, *48*(10), 445-453. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0753-3322(94)90005-1)
- Cavaillon, J.-M., Adib-Conquy, M., Fitting, C., Adrie, C., & Payen, D. (2003). Cytokine cascade in sepsis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, *35*(9), 535-544. <https://doi.org/10.1080/00365540310015935>
- Champtiaux, N., & Changeux, J.-P. (2004). Knockout and knockin mice to investigate the role of nicotinic receptors in the central nervous system. In *Progress in Brain Research* (Vol. 145, p. 233-251). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)45016-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)45016-4)
- Chan, K., Nestor, J., Huerta, T. S., Certain, N., Moody, G., Kowal, C., Huerta, P. T., Volpe, B. T., Diamond, B., & Wollmuth, L. P. (2020). Lupus autoantibodies act as positive allosteric modulators at GluN2A-containing NMDA receptors and impair spatial memory. *Nature Communications*, *11*, 1403. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15224-w>

- Chandley, M. J., Miller, M. N., Kwasigroch, C. N., Wilson, T. D., & Miller, B. E. (2009). Increased antibodies for the alpha7 subunit of the nicotinic receptor in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *109*(1-3), 98-101. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.01.023>
- Changeux, J. P., Kasai, M., & Lee, C. Y. (1970). Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *67*(3), 1241-1247. <https://doi.org/10.1073/pnas.67.3.1241>
- Changeux, J.-P. (2020). Golden Anniversary of the Nicotinic Receptor. *Neuron*, *107*(1), 14-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.05.026>
- Chen, C.-H., Cheng, M.-C., Liu, C.-M., Liu, C.-C., Lin, K.-H., & Hwu, H.-G. (2017). Seroprevalence survey of selective anti-neuronal autoantibodies in patients with first-episode schizophrenia and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *190*, 28-31. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.012>
- Chen, X., Li, C., Smith, R. C., Xiao, Z., & Wang, J. (2011). Differential sensory gating functions between smokers and non-smokers among drug-naive first episode schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, *188*(3), 327-333. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.12.009>
- Cheng, Q., & Yakel, J. L. (2015). The effect of $\alpha 7$ nicotinic receptor activation on glutamatergic transmission in the hippocampus. *Biochemical Pharmacology*, *97*(4), 439-444. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.07.015>
- Chernyavsky, A. I., Arredondo, J., Skok, M., & Grando, S. A. (2010). Auto/paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like U937 cells through nicotinic receptors. *International Immunopharmacology*, *10*(3), 308-315. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.12.001>

- Chokhawala, K., & Stevens, L. (2022). Antipsychotic Medications. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>
- Chrestia, J. F., Bruzzone, A., Esandi, M. del C., & Bouzat, C. (2021). Tyrosine phosphorylation differentially fine-tunes ionotropic and metabotropic responses of human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *78*(13), 5381-5395. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03853-3>
- Cimpianu, C.-L., Strube, W., Falkai, P., Palm, U., & Hasan, A. (2017). Vagus nerve stimulation in psychiatry: A systematic review of the available evidence. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *124*(1), 145-158. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1642-2>
- Cobb, B. A. (2020). The history of IgG glycosylation and where we are now. *Glycobiology*, *30*(4), 202-213. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwz065>
- Corringer, P.-J., Poitevin, F., Prevost, M. S., Sauguet, L., Delarue, M., & Changeux, J.-P. (2012). Structure and Pharmacology of Pentameric Receptor Channels: From Bacteria to Brain. *Structure*, *20*(6), 941-956. <https://doi.org/10.1016/j.str.2012.05.003>
- Costantini, T. W., Coimbra, R., Weaver, J. L., & Eliceiri, B. P. (2022a). CHRFA7A expression in mice increases resiliency after injury. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]*, *71*(1), 9-11. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01519-1>
- Costantini, T. W., Coimbra, R., Weaver, J. L., & Eliceiri, B. P. (2022b). Precision targeting of the vagal anti-inflammatory pathway attenuates the systemic inflammatory response to burn injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *92*(2), 323-329. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003470>

- Cullen, A. E., Holmes, S., Pollak, T. A., Blackman, G., Joyce, D. W., Kempton, M. J., Murray, R. M., McGuire, P., & Mondelli, V. (2019). Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis : A Meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *85*(1), 35-48. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.016>
- Dahan, S., Bragazzi, N. L., Yogev, A., Bar-Gad, M., Barak, V., Amital, H., & Amital, D. (2018). The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *268*, 467-472. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.041>
- Dale, H. H., Feldberg, W., & Vogt, M. (1936). Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *The Journal of Physiology*, *86*(4), 353-380. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1936.sp003371>
- Dale, R. C., & Nosadini, M. (2018). Infection-triggered autoimmunity : The case of herpes simplex virus type 1 and anti-NMDAR antibodies. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, *5*(4). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000471>
- Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., Geis, C., Lancaster, E., Titulaer, M. J., Rosenfeld, M. R., & Graus, F. (2019). An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists : Mechanisms and models. *The Lancet Neurology*, *18*(11), 1045-1057. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
- Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S. K., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., & Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis : Case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*, *7*(12), 1091-1098. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)

- Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H., Masjuan, J., Rossi, J. E., Voloschin, A., Baehring, J. M., Shimazaki, H., Koide, R., King, D., Mason, W., Sansing, L. H., Dichter, M. A., Rosenfeld, M. R., & Lynch, D. R. (2007). Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*, *61*(1), 25-36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
- Dang, X., Eliceiri, B. P., Baird, A., & Costantini, T. W. (2015). CHRFA7A : A human-specific α 7-nicotinic acetylcholine receptor gene shows differential responsiveness of human intestinal epithelial cells to LPS. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *29*(6), 2292-2302. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268037>
- Dani, J. A. (2015). Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Structure and Function and Response to Nicotine. *International Review of Neurobiology*, *124*, 3-19. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2015.07.001>
- Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, *21*(2), 153-160. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.09.006>
- De Picker, L. J., Victoriano, G. M., Richards, R., Gorvett, A. J., Lyons, S., Buckland, G. R., Tofani, T., Norman, J. L., Chatelet, D. S., Nicoll, J. A. R., & Boche, D. (2021). Immune environment of the brain in schizophrenia and during the psychotic episode : A human post-mortem study. *Brain, Behavior, and Immunity*, *97*, 319-327. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.017>
- Debnath, M., Berk, M., Leboyer, M., & Tamouza, R. (2018). The MHC/HLA Gene Complex in Major Psychiatric Disorders : Emerging Roles and Implications. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, *5*(2), 179-188. <https://doi.org/10.1007/s40473-018-0155-8>

- Demler, T. L. (2011). Challenging the Hypothesized Link to Season of Birth in Patients with Schizophrenia. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 8(9), 14-19.
- Demontis, D., Rajagopal, V. M., Thorgeirsson, T. E., Als, T. D., Grove, J., Leppälä, K., Gudbjartsson, D. F., Pallesen, J., Hjorthøj, C., Reginsson, G. W., Tyrfingsson, T., Runarsdottir, V., Qvist, P., Christensen, J. H., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Huckins, L. M., Stahl, E. A., Timmermann, A., ... Børghlum, A. D. (2019). Genome-wide association study implicates CHRNA2 in cannabis use disorder. *Nature Neuroscience*, 22(7), 1066-1074. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0416-1>
- Deng, Y., Guo, S.-L., Wei, B., Gao, X.-C., Zhou, Y.-C., & Li, J.-Q. (2019). Activation of Nicotinic Acetylcholine $\alpha 7$ Receptor Attenuates Progression of Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension in Rats by Downregulating the NLRP3 Inflammasome. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 128. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00128>
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (s. d.). DSM Library. Consulté 27 octobre 2022, à l'adresse <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Dickerson, F. B., Boronow, J. J., Stallings, C., Origoni, A. E., Ruslanova, I., & Yolken, R. H. (2003). Association of Serum Antibodies to Herpes Simplex Virus 1 With Cognitive Deficits in Individuals With Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(5), 466-472. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.5.466>
- Dickerson, F., Boronow, J., Stallings, C., Origoni, A., & Yolken, R. (2007). The lymphotoxin Cys13Arg polymorphism and cognitive functioning in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 89(1), 173-176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.015>

- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., Alaedini, A., & Yolken, R. (2011). Markers of gluten sensitivity and celiac disease in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 13(1), 52-58. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00894.x>
- Dickerson, F., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Vaughan, C., Khushalani, S., Schroeder, J., & Yolken, R. H. (2013). Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 64(1), 44-50. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200143>
- Dimitrov, J. D., Planchais, C., Roumenina, L. T., Vassilev, T. L., Kaveri, S. V., & Lacroix-Desmazes, S. (2013). Antibody polyreactivity in health and disease : Statu variabilis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 191(3), 993-999. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300880>
- Dineley, K. T., Pandya, A. A., & Yakel, J. L. (2015). Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(2), 96-108. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.12.002>
- Dooms, H. (2013). Interleukin-7 : Fuel for the autoimmune attack. *Journal of Autoimmunity*, 45, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.06.007>
- Drake, R. J., Haley, C. J., Akhtar, S., & Lewis, S. W. (2000). Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 177(6), 511-515. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.6.511>
- Drancourt, N., Etain, B., Lajnef, M., Henry, C., Raust, A., Cochet, B., Mathieu, F., Gard, S., MBailara, K., Zanouy, L., Kahn, J. P., Cohen, R. F., Wajsbrot-Elgrabli, O., Leboyer, M., Scott, J., & Bellivier, F. (2013). Duration of untreated bipolar disorder : Missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(2), 136-144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x>

- Duan, F., Zhao, S., Xia, C., Ren, Z., Yuan, N., Xie, L., Wang, L., Xiong, Y., Yu, P., Chen, Y., Tian, J., Dai, J., Lu, J., Xia, Y., Liu, X., Chen, C., & Liu, C. (2022). Changes of immune-related factors in the blood of schizophrenia and bipolar disorder patients receiving monotherapy. *Translational Psychiatry*, *12*, 212. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01968-0>
- Dunleavy, C., Elsworth, R. J., Upthegrove, R., Wood, S. J., & Aldred, S. (2022). Inflammation in first-episode psychosis: The contribution of inflammatory biomarkers to the emergence of negative symptoms, a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *146*(1), 6-20. <https://doi.org/10.1111/acps.13416>
- Duong, S. L., & Prüss, H. (2022). Molecular disease mechanisms of human antineuronal monoclonal autoantibodies. *Trends in Molecular Medicine*, *S1471-4914*(22)00259-3. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.09.011>
- Eaton, W. W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C.-Y., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2006). Association of schizophrenia and autoimmune diseases: Linkage of Danish national registers. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(3), 521-528. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.521>
- Eaton, W. W., Pedersen, M. G., Nielsen, P. R., & Mortensen, P. B. (2010). Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar disorders*, *12*(6), 638-646. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x>
- Edwards, Z., & Preuss, C. V. (2022). GABA Receptor Positive Allosteric Modulators. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554443/>

- Ehrenreich, H., Wilke, J., & Steixner-Kumar, A. A. (2021). Spontaneous serum autoantibody fluctuations: To be or not to be. *Molecular Psychiatry*, 26(6), 1723-1725. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00883-4>
- Ellul, P., Groc, L., Tamouza, R., & Leboyer, M. (2017). The Clinical Challenge of Autoimmune Psychosis : Learning from Anti-NMDA Receptor Autoantibodies. *Frontiers in Psychiatry*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00054>
- Elnagar, M. R., Walls, A. B., Helal, G. K., Hamada, F. M., Thomsen, M. S., & Jensen, A. A. (2018). Functional characterization of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine and NMDA receptor signaling in SH-SY5Y neuroblastoma cells in an ERK phosphorylation assay. *European Journal of Pharmacology*, 826, 106-113. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.02.047>
- Endres, D., von Zedtwitz, K., Matteit, I., Bünger, I., Foverskov-Rasmussen, H., Runge, K., Feige, B., Schlump, A., Maier, S., Nickel, K., Berger, B., Schiele, M. A., Cunningham, J. L., Domschke, K., Prüss, H., & Tebartz van Elst, L. (2022). Spectrum of Novel Anti–Central Nervous System Autoantibodies in the Cerebrospinal Fluid of 119 Patients With Schizophreniform and Affective Disorders. *Biological Psychiatry*, 92(4), 261-274. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.02.010>
- Ermakov, E. A., Melamud, M. M., Buneva, V. N., & Ivanova, S. A. (2022). Immune System Abnormalities in Schizophrenia : An Integrative View and Translational Perspectives. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 880568. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.880568>
- Exley, R., & Cragg, S. J. (2008). Presynaptic nicotinic receptors : A dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *British Journal of Pharmacology*, 153(Suppl 1), S283-S297. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707510>

- Fambrough, D. M., Drachman, D. B., & Satyamurti, S. (1973). Neuromuscular junction in myasthenia gravis : Decreased acetylcholine receptors. *Science*, *182*(4109), 293-295. <https://doi.org/10.1126/science.182.4109.293>
- Fan, N., Luo, Y., Ou, Y., & He, H. (2017). Altered serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *32*(4), e2588. <https://doi.org/10.1002/hup.2588>
- Felder, C. C., Porter, A. C., Skillman, T. L., Zhang, L., Bymaster, F. P., Nathanson, N. M., Hamilton, S. E., Gomeza, J., Wess, J., & McKinzie, D. L. (2001). Elucidating the role of muscarinic receptors in psychosis. *Life Sciences*, *68*(22-23), 2605-2613. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01059-1](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01059-1)
- Fenster, C. P., Whitworth, T. L., Sheffield, E. B., Quick, M. W., & Lester, R. A. J. (1999). Upregulation of Surface $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Receptors Is Initiated by Receptor Desensitization after Chronic Exposure to Nicotine. *The Journal of Neuroscience*, *19*(12), 4804-4814. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-12-04804.1999>
- Fernandes, C., Hoyle, E., Dempster, E., Schalkwyk, L. C., & Collier, D. A. (2006). Performance deficit of $\alpha 7$ nicotinic receptor knockout mice in a delayed matching-to-place task suggests a mild impairment of working/episodic-like memory. *Genes, Brain and Behavior*, *5*(6), 433-440. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2005.00176.x>
- Filippini, P., Cesario, A., Fini, M., Locatelli, F., & Rutella, S. (2012). The Yin and Yang of non-neuronal $\alpha 7$ -nicotinic receptors in inflammation and autoimmunity. *Current Drug Targets*, *13*(5), 644-655. <https://doi.org/10.2174/138945012800399008>
- Fond, G., Godin, O., Boyer, L., Berna, F., Andrianarisoa, M., Coulon, N., Brunel, L., Bulzacka, E., Aouizerate, B., Capdevielle, D., Chereau, I., D'Amato, T., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Leignier, S., Lançon, C., Mallet, J., Misdrahi, D., ... the FACE-SZ (FondaMental

- Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. (2019). Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *269*(8), 985-992. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0908-0>
- Fradley, R. L., O'Meara, G. F., Newman, R. J., Andrieux, A., Job, D., & Reynolds, D. S. (2005). STOP knockout and NMDA NR1 hypomorphic mice exhibit deficits in sensorimotor gating. *Behavioural Brain Research*, *163*(2), 257-264. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.05.012>
- Fujii, T., Takada-Takatori, Y., Horiguchi, K., & Kawashima, K. (2012). Mediatophore regulates acetylcholine release from T cells. *Journal of Neuroimmunology*, *244*(1-2), 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.12.022>
- Fujii, Y. X., Fujigaya, H., Moriwaki, Y., Misawa, H., Kasahara, T., Grando, S. A., & Kawashima, K. (2007). Enhanced serum antigen-specific IgG1 and proinflammatory cytokine production in nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit gene knockout mice. *Journal of Neuroimmunology*, *189*(1-2), 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2007.07.003>
- Gan, Z., Wu, X., Chen, Z., Liao, Y., Wu, Y., He, Z., Yang, Z., & Zhang, Q. (2019). Rapid cycling bipolar disorder is associated with antithyroid antibodies, instead of thyroid dysfunction. *BMC Psychiatry*, *19*(1), 378. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2354-6>
- García-Amador, M., Pacchiarotti, I., Valentí, M., Sanchez, R. F., Goikolea, J. M., & Vieta, E. (2006). Role of aripiprazole in treating mood disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *6*(12), 1777-1783. <https://doi.org/10.1586/14737175.6.12.1777>

- Garrabé, J. (2013). La Classification française des troubles mentaux et la Classification internationale des maladies : Historique comparatif. *L'information psychiatrique*, *89*(4), 319-326. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8904.0319>
- Gausserès, B., Liu, J., Foppen, E., Turrel-Cuzin, C., Rodriguez Sanchez-Archidona, A., Delangre, E., Cruciani-Guglielmacci, C., Pons, S., Maskos, U., Thorens, B., Magnan, C., Movassat, J., & Maouche, K. (2020). The Constitutive Lack of $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Leads to Metabolic Disorders in Mouse. *Biomolecules*, *10*(7), E1057. <https://doi.org/10.3390/biom10071057>
- Gay, C. (2013). Hétérogénéité des troubles bipolaires. *Figures de la psychanalyse*, *26*(2), 109-123. <https://doi.org/10.3917/fp.026.0109>
- Gilhus, N. E. (2016). Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine*, *375*(26), 2570-2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678>
- Giniatullin, R., Nistri, A., & Yakel, J. L. (2005). Desensitization of nicotinic ACh receptors : Shaping cholinergic signaling. *Trends in Neurosciences*, *28*(7), 371-378. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.04.009>
- Giridharan, V. V., Scaini, G., Colpo, G. D., Doifode, T., Pinjari, O. F., Teixeira, A. L., Petronilho, F., Macêdo, D., Quevedo, J., & Barichello, T. (2020). Clozapine Prevents Poly (I:C) Induced Inflammation by Modulating NLRP3 Pathway in Microglial Cells. *Cells*, *9*(3), E577. <https://doi.org/10.3390/cells9030577>
- Glausier, J. R., & Lewis, D. A. (2013). Dendritic Spine Pathology in Schizophrenia. *Neuroscience*, *251*, 90-107. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.044>
- Goldsmith, D. R., Haroon, E., Miller, A. H., Strauss, G. P., Buckley, P. F., & Miller, B. J. (2018). TNF- α and IL-6 are Associated with the Deficit Syndrome and Negative Symptoms in

- Patients with Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia research*, 199, 281-284.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.048>
- Goluszko, E., Hjelmström, P., Deng, C., Poussin, M. A., Ruddle, N. H., & Christadoss, P. (2001). Lymphotoxin-alpha deficiency completely protects C57BL/6 mice from developing clinical experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology*, 113(1), 109-118. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(00\)00420-3](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(00)00420-3)
- Gommerman, J. L., Giza, K., Perper, S., Sizing, I., Ngam-ek, A., Nickerson-Nutter, C., & Browning, J. L. (2003). A role for surface lymphotoxin in experimental autoimmune encephalomyelitis independent of LIGHT. *Journal of Clinical Investigation*, 112(5), 755-767. <https://doi.org/10.1172/JCI200318648>
- Gong, Z., Gao, X., Li, Y., Zou, J., Lun, J., Chen, J., Zhou, C., He, X., & Cao, H. (2022). Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Antagonists Prevent Meningitic Escherichia coli-Induced Blood-Brain Barrier Disruptions by Targeting the CISH/JAK2/STAT5b Axis. *Biomedicines*, 10(10), 2358. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102358>
- Grando, S. A., Kawashima, K., Kirkpatrick, C. J., Meurs, H., & Wessler, I. (2012). The non-neuronal cholinergic system: Basic science, therapeutic implications and new perspectives. *Life Sciences*, 91(21-22), 969-972.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.004>
- Graus, F., Saiz, A., & Dalmau, J. (2010). Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *Journal of Neurology*, 257(4), 509-517. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5431-9>
- Grønlien, J. H., Håkerud, M., Ween, H., Thorin-Hagene, K., Briggs, C. A., Gopalakrishnan, M., & Malysz, J. (2007). Distinct Profiles of $\alpha 7$ nAChR Positive Allosteric Modulation Revealed

- by Structurally Diverse Chemotypes. *Molecular Pharmacology*, 72(3), 715-724.
<https://doi.org/10.1124/mol.107.035410>
- Haddad, F. L., Lu, L., Baines, K. J., & Schmid, S. (2020). Sensory filtering disruption caused by poly I:C - Timing of exposure and other experimental considerations. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 9, 100156. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100156>
- Hajiasgharzadeh, K., Somi, M. H., Sadigh-Eteghad, S., Mokhtarzadeh, A., Shanehbandi, D., Mansoori, B., Mohammadi, A., Doustvandi, M. A., & Baradaran, B. (2020). The dual role of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in inflammation-associated gastrointestinal cancers. *Heliyon*, 6(3), e03611. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03611>
- Hajós, M., Hurst, R. S., Hoffmann, W. E., Krause, M., Wall, T. M., Higdon, N. R., & Groppi, V. E. (2005). The Selective $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide Hydrochloride] Enhances GABAergic Synaptic Activity in Brain Slices and Restores Auditory Gating Deficits in Anesthetized Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312(3), 1213-1222. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.076968>
- Halene, T. B., Ehrlichman, R. S., Liang, Y., Christian, E. P., Jonak, G. J., Gur, T. L., Blendy, J. A., Dow, H. C., Brodtkin, E. S., Schneider, F., Gur, R. C., & Siegel, S. J. (2009). Assessment of NMDA receptor NR1 subunit hypofunction in mice as a model for schizophrenia. *Genes, Brain, and Behavior*, 8(7), 661-675. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00504.x>
- Hany, M., Rehman, B., Azhar, Y., & Chapman, J. (2022). Schizophrenia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
- Hara, M., Martinez-Hernandez, E., Ariño, H., Armangué, T., Spatola, M., Petit-Pedrol, M., Saiz, A., Rosenfeld, M. R., Graus, F., & Dalmau, J. (2018). Clinical and pathogenic significance

- of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology*, 90(16), e1386-e1394. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005329>
- Hayes, L. N., Severance, E. G., Leek, J. T., Gressitt, K. L., Rohleder, C., Coughlin, J. M., Leweke, F. M., Yolken, R. H., & Sawa, A. (2014). Inflammatory Molecular Signature Associated With Infectious Agents in Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 40(5), 963-972. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu052>
- Health, B. P. G. L. and R. C. of P. and C. (2004). John Newport Langley and drug receptor theory. *Archives of Disease in Childhood*, 89(10), 933-933.
- Hoffmann, C., Stevens, J., Zong, S., van Kruining, D., Saxena, A., Küçükali, C. İ., Tüzün, E., Yalçinkaya, N., De Hert, M., González-Vioque, E., Arango, C., Lindstrom, J., De Baets, M. H., Rutten, B. P. F., van Os, J., Molenaar, P., Losen, M., & Martinez-Martinez, P. (2018). Alpha7 acetylcholine receptor autoantibodies are rare in sera of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder. *PloS One*, 13(12), e0208412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208412>
- Horiuchi, Y., Kimura, R., Kato, N., Fujii, T., Seki, M., Endo, T., Kato, T., & Kawashima, K. (2003). Evolutional study on acetylcholine expression. *Life Sciences*, 72(15), 1745-1756. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)02478-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)02478-5)
- Howes, O. D., Thase, M. E., & Pillinger, T. (2022). Treatment resistance in psychiatry : State of the art and new directions. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 58-72. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01200-3>
- Huang, L. Z., & Winzer-Serhan, U. H. (2006). Effects of paraformaldehyde fixation on nicotinic acetylcholine receptor binding in adult and developing rat brain sections. *Journal of Neuroscience Methods*, 153(2), 312-317. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2005.11.008>

- Hukkanen, J., Jacob, P., Peng, M., Dempsey, D., & Benowitz, N. L. (2011). Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *72*(5), 836-838. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04023.x>
- Huston, J. M., Ochani, M., Rosas-Ballina, M., Liao, H., Ochani, K., Pavlov, V. A., Gallowitsch-Puerta, M., Ashok, M., Czura, C. J., Foxwell, B., Tracey, K. J., & Ulloa, L. (2006). Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *The Journal of Experimental Medicine*, *203*(7), 1623-1628. <https://doi.org/10.1084/jem.20052362>
- Icick, R., Forget, B., Cloëz-Tayarani, I., Pons, S., Maskos, U., & Besson, M. (2020). Genetic susceptibility to nicotine addiction : Advances and shortcomings in our understanding of the CHRNA5/A3/B4 gene cluster contribution. *Neuropharmacology*, *177*, 108234. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108234>
- Ismail, Z., Creese, B., Aarsland, D., Kales, H. C., Lyketsos, C. G., Sweet, R. A., & Ballard, C. (2022). Psychosis in Alzheimer disease—Mechanisms, genetics and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Neurology*, *18*(3), Art. 3. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00597-3>
- Itier, V., & Bertrand, D. (2001). Neuronal nicotinic receptors : From protein structure to function. *FEBS Letters*, *504*(3), 118-125. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)02702-8](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)02702-8)
- Jackson, A. J., & Miller, B. J. (2020). Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *142*(1), 18-26. <https://doi.org/10.1111/acps.13140>
- James Bates, R. E., Browne, E., Schalks, R., Jacobs, H., Tan, L., Parekh, P., Magliozzi, R., Calabrese, M., Mazarakis, N. D., & Reynolds, R. (2022). Lymphotoxin-alpha expression

- in the meninges causes lymphoid tissue formation and neurodegeneration. *Brain: A Journal of Neurology*, awac232. <https://doi.org/10.1093/brain/awac232>
- Javitt, D. C. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 47(1), 4-16.
- Jeppesen, R., & Benros, M. E. (2019). Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00131>
- Jézéquel, J., Johansson, E. M., Dupuis, J. P., Rogemond, V., Gréa, H., Kellermayer, B., Hamdani, N., Le Guen, E., Rabu, C., Lepleux, M., Spatola, M., Mathias, E., Bouchet, D., Ramsey, A. J., Yolken, R. H., Tamouza, R., Dalmau, J., Honnorat, J., Leboyer, M., & Groc, L. (2017). Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients. *Nature Communications*, 8(1), 1791. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01700-3>
- Jézéquel, J., Johansson, E. M., Leboyer, M., & Groc, L. (2018). Pathogenicity of Antibodies against NMDA Receptor : Molecular Insights into Autoimmune Psychosis. *Trends in Neurosciences*, 41(8), 502-511. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.05.002>
- Jézéquel, J., Rogemond, V., Pollak, T., Lepleux, M., Jacobson, L., Gréa, H., Iyegbe, C., Kahn, R., McGuire, P., Vincent, A., Honnorat, J., Leboyer, M., & Groc, L. (2017). Cell- and Single Molecule-Based Methods to Detect Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Autoantibodies in Patients With First-Episode Psychosis From the OPTiMiSE Project. *Biological Psychiatry*, 82(10), 766-772. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.015>
- Jones, A. L., Mowry, B. J., McLean, D. E., Mantzioris, B. X., Pender, M. P., & Greer, J. M. (2014). Elevated levels of autoantibodies targeting the M1 muscarinic acetylcholine receptor and neurofilament medium in sera from subgroups of patients with schizophrenia.

Journal of Neuroimmunology, 269(1), 68-75.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.02.008>

Kabbani, N., & Nichols, R. A. (2018). Beyond the Channel : Metabotropic Signaling by Nicotinic Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(4), 354-366.

<https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.01.002>

Kaiko, G. E., Horvat, J. C., Beagley, K. W., & Hansbro, P. M. (2008). Immunological decision-making : How does the immune system decide to mount a helper T-cell response? *Immunology*, 123(3), 326-338. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02719.x>

Kalamida, D., Poulas, K., Avramopoulou, V., Fostieri, E., Lagoumintzis, G., Lazaridis, K., Sideri, A., Zouridakis, M., & Tzartos, S. J. (2007). Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *The FEBS Journal*, 274(15), 3799-3845. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.05935.x>

Kalashnyk, O., Lykhmus, O., Oliinyk, O., Komisarenko, S., & Skok, M. (2014). A7 Nicotinic acetylcholine receptor-specific antibody stimulates interleukin-6 production in human astrocytes through p38-dependent pathway. *International Immunopharmacology*, 23(2), 475-479. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.09.022>

Kantrowitz, J. T., Javitt, D. C., Freedman, R., Sehatpour, P., Kegeles, L. S., Carlson, M., Sobeih, T., Wall, M. M., Choo, T.-H., Vail, B., Grinband, J., & Lieberman, J. A. (2020). Double blind, two dose, randomized, placebo-controlled, cross-over clinical trial of the positive allosteric modulator at the alpha7 nicotinic cholinergic receptor AVL-3288 in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*, 45(8), Art. 8. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0628-9>

Kasanin, J. (1933). The acute schizoaffective psychoses. *American Journal of Psychiatry*, 90(1), 97-126. <https://doi.org/10.1176/ajp.90.1.97>

- Kelly, M. J., Breathnach, C., Tracey, K. J., & Donnelly, S. C. (2022). Manipulation of the inflammatory reflex as a therapeutic strategy. *Cell Reports Medicine*, 3(7), 100696. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100696>
- Kem, W. R., Olincy, A., Johnson, L., Harris, J., Wagner, B. D., Buchanan, R. W., Christians, U., & Freedman, R. (2018). Pharmacokinetic Limitations on Effects of an Alpha7-Nicotinic Receptor Agonist in Schizophrenia : Randomized Trial with an Extended-Release Formulation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(3), 583-589. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.182>
- Khandaker, G. M., Dantzer, R., & Jones, P. B. (2017). Immunopsychiatry : Important facts. *Psychological Medicine*, 47(13), 2229-2237. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000745>
- Kim, Y.-K., Myint, A.-M., Lee, B.-H., Han, C.-S., Lee, H.-J., Kim, D.-J., & Leonard, B. E. (2004). Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28(7), 1129-1134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.05.047>
- King, J. R., & Kabbani, N. (2016). Alpha 7 nicotinic receptor coupling to heterotrimeric G proteins modulates RhoA activation, cytoskeletal motility, and structural growth. *Journal of Neurochemistry*, 138(4), 532-545. <https://doi.org/10.1111/jnc.13660>
- King, J. R., & Kabbani, N. (2018). Alpha 7 nicotinic receptors attenuate neurite development through calcium activation of calpain at the growth cone. *PLoS One*, 13(5), e0197247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197247>
- King, J. R., Nordman, J. C., Bridges, S. P., Lin, M.-K., & Kabbani, N. (2015). Identification and Characterization of a G Protein-binding Cluster in $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors.

The Journal of Biological Chemistry, 290(33), 20060-20070.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M115.647040>

Köhler-Forsberg, O., Mortensen, P. B., Petersen, L., Mors, O., Gasse, C., Dalsgaard, S., Yolken, R. H., & Benros, M. E. (2018). A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents. *JAMA Psychiatry*, 76(3), 271-279. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3428>

Koneczny, I., & Herbst, R. (2019). Myasthenia Gravis : Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells*, 8(7), 671. <https://doi.org/10.3390/cells8070671>

Kong, W., Kang, K., Gao, Y., Liu, H., Meng, X., Cao, Y., Yang, S., Liu, W., Zhang, J., Yu, K., & Zhao, M. (2018). GTS-21 Protected Against LPS-Induced Sepsis Myocardial Injury in Mice Through $\alpha 7$ nAChR. *Inflammation*, 41(3), 1073-1083. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0759-x>

Koukoulis, F., & Changeux, J.-P. (2020). Do Nicotinic Receptors Modulate High-Order Cognitive Processing? *Trends in Neurosciences*, 43(8), 550-564. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.06.001>

Koukoulis, F., Rooy, M., Tziotis, D., Sailor, K. A., O'Neill, H. C., Levenga, J., Witte, M., Nilges, M., Changeux, J.-P., Hoeffler, C. A., Stitzel, J. A., Gutkin, B. S., DiGregorio, D. A., & Maskos, U. (2017). Nicotine reverses hypofrontality in animal models of addiction and schizophrenia. *Nature Medicine*, 23(3), 347-354. <https://doi.org/10.1038/nm.4274>

Koval, L., Lykhmus, O., Kalashnyk, O., Bachinskaya, N., Kravtsova, G., Soldatkina, M., Zouridakis, M., Stergiou, C., Tzartos, S., Tsetlin, V., Komisarenko, S., & Skok, M. (2011a). The presence and origin of autoantibodies against $\alpha 4$ and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine

- receptors in the human blood : Possible relevance to Alzheimer's pathology. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 25(4), 747-761. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101845>
- Koval, L., Lykhus, O., Kalashnyk, O., Bachinskaya, N., Kravtsova, G., Soldatkina, M., Zouridakis, M., Stergiou, C., Tzartos, S., Tsetlin, V., Komisarenko, S., & Skok, M. (2011b). The presence and origin of autoantibodies against $\alpha 4$ and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the human blood : Possible relevance to Alzheimer's pathology. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 25(4), 747-761. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101845>
- Kozłowska, E., Żelechowska, P., Wysokiński, A., Rasmus, P., Łucka, A., & Brzezińska-Błaszczuk, E. (2019). In vitro cytokine synthesis in unstimulated and mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells from individuals with schizophrenia. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 67(7), 1053-1060. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000964>
- Kruse, A. C., Kobilka, B. K., Gautam, D., Sexton, P. M., Christopoulos, A., & Wess, J. (2014). Muscarinic acetylcholine receptors : Novel opportunities for drug development. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 13(7), 549-560. <https://doi.org/10.1038/nrd4295>
- Kunii, Y., Zhang, W., Xu, Q., Hyde, T. M., McFadden, W., Shin, J. H., Deep-Soboslay, A., Ye, T., Li, C., Kleinman, J. E., Wang, K. H., & Lipska, B. K. (2015). CHRNA7 and CHRFA7A mRNAs : Co-localized and their expression levels altered in the postmortem dorsolateral prefrontal cortex in major psychiatric disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 172(11), 1122-1130. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14080978>
- Kyle, R. A., & Shampo, M. A. (1979). Otto Loewi (1873—1961). *JAMA*, 241(5), 463. <https://doi.org/10.1001/jama.241.5.463>
- Ladépêche, L., Planagumà, J., Thakur, S., Suárez, I., Hara, M., Borbely, J. S., Sandoval, A., Laparra-Cuervo, L., Dalmau, J., & Lakadamyali, M. (2018). NMDA Receptor

- Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis Cause a Subunit-Specific Nanoscale Redistribution of NMDA Receptors. *Cell Reports*, 23(13), 3759-3768. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.096>
- Langley, J. N. (1908). On the contraction of muscle, chiefly in relation to the presence of « receptive » substances : Part II. *The Journal of Physiology*, 37(3), 165-212. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1908.sp001265>
- Lapa, A. J., Albuquerque, E. X., & Daly, J. (1974). An electrophysiological study of the effects of d-tubocurarine, atropine, and α -bungarotoxin on the cholinergic receptor in innervated and chronically denervated mammalian skeletal muscles. *Experimental Neurology*, 43(2), 375-398. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(74\)90179-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(74)90179-4)
- Lasala, M., Corradi, J., Bruzzone, A., Esandi, M. del C., & Bouzat, C. (2018). A human-specific, truncated $\alpha 7$ nicotinic receptor subunit assembles with full-length $\alpha 7$ and forms functional receptors with different stoichiometries. *The Journal of Biological Chemistry*, 293(27), 10707-10717. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001698>
- Least squares quantization in PCM | IEEE Journals & Magazine | IEEE Xplore.* (s. d.). Consulté 3 novembre 2022, à l'adresse <https://ieeexplore.ieee.org/document/1056489>
- Leboyer, M., Oliveira, J., Tamouza, R., & Groc, L. (2016a). Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? *Psychopharmacology*, 233(9), 1651-1660. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4266-1>
- Leboyer, M., Oliveira, J., Tamouza, R., & Groc, L. (2016b). Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? *Psychopharmacology*, 233(9), 1651-1660. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4266-1>

- Leopardi, V., Chang, Y.-M., Pham, A., Luo, J., & Garden, O. A. (2021). A Systematic Review of the Potential Implication of Infectious Agents in Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology, 12*, 618021. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.618021>
- Lesh, T. A., Careaga, M., Rose, D. R., McAllister, A. K., Van de Water, J., Carter, C. S., & Ashwood, P. (2018). Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: Relationships to brain structure and symptoms. *Journal of Neuroinflammation, 15*(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1197-2>
- Levin, E. D., Bettgowda, C., Blosser, J., & Gordon, J. (1999). AR-R17779, and alpha7 nicotinic agonist, improves learning and memory in rats. *Behavioural Pharmacology, 10*(6-7), 675-680. <https://doi.org/10.1097/00008877-199911000-00014>
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study. *Lancet (London, England), 373*(9659), 234-239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Lin, C., Chen, K., Yu, J., Feng, W., Fu, W., Yang, F., Zhang, X., & Chen, D. (2021). Relationship between TNF- α levels and psychiatric symptoms in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia before and after risperidone treatment and in chronic patients. *BMC Psychiatry, 21*, 561. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03569-5>
- Lin, H., Hsu, F.-C., Baumann, B. H., Coulter, D. A., & Lynch, D. R. (2014). Cortical synaptic NMDA receptor deficits in $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor gene deletion models: Implications for neuropsychiatric diseases. *Neurobiology of Disease, 63*, 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.021>
- Lindstrom, J. M., Seybold, M. E., Lennon, V. A., Whittingham, S., & Duane, D. D. (1976). Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical

- correlates, and diagnostic value. *Neurology*, 26(11), 1054-1059.
<https://doi.org/10.1212/wnl.26.11.1054>
- Liu, Y., Tu, Z., Zhang, X., Du, K., Xie, Z., & Lin, Z. (2022). Pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 998328. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.998328>
- Lizano, P., Lutz, O., Xu, Y., Rubin, L. H., Paskowitz, L., Lee, A. M., Eum, S., Keedy, S. K., Hill, S. K., Reilly, J. L., Wu, B., Tamminga, C. A., Clementz, B. A., Pearlson, G. D., Gershon, E. S., Keshavan, M. S., Sweeney, J. A., & Bishop, J. R. (2021). Multivariate relationships between peripheral inflammatory marker subtypes and cognitive and brain structural measures in psychosis. *Molecular Psychiatry*, 26(7), 3430-3443.
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-00914-0>
- Llorca, P.-M. (2007). Schizophrénie et prévention. *VST - Vie sociale et traitements*, 94(2), 47-52. <https://doi.org/10.3917/vst.094.0047>
- Lotfi, N., Thome, R., Rezaei, N., Zhang, G.-X., Rezaei, A., Rostami, A., & Esmaeil, N. (2019). Roles of GM-CSF in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: An Update. *Frontiers in Immunology*, 10, 1265. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01265>
- Luo, J., Taylor, P., Losen, M., de Baets, M. H., Shelton, G. D., & Lindstrom, J. (2009). Main Immunogenic Region Structure Promotes Binding of Conformation-Dependent Myasthenia Gravis Autoantibodies, Nicotinic Acetylcholine Receptor Conformation Maturation, and Agonist Sensitivity. *The Journal of Neuroscience*, 29(44), 13898-13908. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2833-09.2009>
- MAEHLE, A.-H. (2004). "Receptive Substances": John Newport Langley (1852–1925) and his Path to a Receptor Theory of Drug Action. *Medical History*, 48(2), 153-174.

- Maehle, A.-H. (2009). A binding question : The evolution of the receptor concept. *Endeavour*, 33(4), 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.endeavour.2009.09.001>
- Maino, K., Gruber, R., Riedel, M., Seitz, N., Schwarz, M., & Müller, N. (2007). T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment. *Psychiatry Research*, 152(2-3), 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.06.004>
- Marneros, A. (2001). Expanding the group of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 62(1-2), 39-44. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00349-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00349-9)
- Marrero, M. B., Bencherif, M., Lippiello, P. M., & Lucas, R. (2011). Application of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists in Inflammatory Diseases : An Overview. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 28(2), 413. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0283-7>
- Martin, L. F., Leonard, S., Hall, M.-H., Tregellas, J. R., Freedman, R., & Olincy, A. (2007). Sensory Gating and Alpha-7 Nicotinic Receptor Gene Allelic Variants in Schizoaffective Disorder, Bipolar Type. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(5), 611-614. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30470>
- Martínez, A. L., Brea, J., Rico, S., de Los Frailes, M. T., & Loza, M. I. (2021). Cognitive Deficit in Schizophrenia : From Etiology to Novel Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9905. <https://doi.org/10.3390/ijms22189905>
- Mashimo, M., Komori, M., Matsui, Y. Y., Murase, M. X., Fujii, T., Takeshima, S., Okuyama, H., Ono, S., Moriwaki, Y., Misawa, H., & Kawashima, K. (2019). Distinct Roles of $\alpha 7$ nAChRs in Antigen-Presenting Cells and CD4+ T Cells in the Regulation of T Cell Differentiation. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01102>

- Mason, B. L., Brown, E. S., & Croarkin, P. E. (2016). Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. *Behavioral Sciences, 6*(3), 14. <https://doi.org/10.3390/bs6030014>
- Matta, J. A., Gu, S., Davini, W. B., & Bredt, D. S. (2021). Nicotinic acetylcholine receptor redux : Discovery of accessories opens therapeutic vistas. *Science, 373*(6556), eabg6539. <https://doi.org/10.1126/science.abg6539>
- Matthews, A. J., Zheng, S., DiMenna, L. J., & Chaudhuri, J. (2014). Regulation of Immunoglobulin Class-Switch Recombination : Choreography of Noncoding Transcription, Targeted DNA Deamination, and Long-Range DNA Repair. *Advances in immunology, 122*, 1-57. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800267-4.00001-8>
- Maximo, J. O., Nelson, E. A., Armstrong, W. P., Kraguljac, N. V., & Lahti, A. C. (2020). Duration of Untreated Psychosis Correlates With Brain Connectivity and Morphology in Medication-Naïve Patients With First-Episode Psychosis. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 5*(2), 231-238. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.10.014>
- McIntosh, J. M., Absalom, N., Chebib, M., Elgoyhen, A. B., & Vincler, M. (2009). Alpha9 nicotinic acetylcholine receptors and the treatment of pain. *Biochemical Pharmacology, 78*(7), 693-702. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.05.020>
- McKeon, A., Lennon, V. A., Lachance, D. H., Fealey, R. D., & Pittock, S. J. (2009). Ganglionic Acetylcholine Receptor Autoantibody. *Archives of neurology, 66*(6), 735-741. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.78>
- Mehta, A. K., Gracias, D. T., & Croft, M. (2018). TNF Activity and T cells. *Cytokine, 101*, 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.003>
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Mora, M. E. M., Browne, M. O., Ono, Y., Posada-

- Villa, J., Sagar, R., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of general psychiatry*, *68*(3), 241-251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*, *70*(7), 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Miyazawa, A., Fujiyoshi, Y., & Unwin, N. (2003). Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature*, *423*(6943), 949-955. <https://doi.org/10.1038/nature01748>
- Mizrachi, T., Vaknin-Dembinsky, A., Brenner, T., & Treinin, M. (2021). Neuroinflammation Modulation via $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor and Its Chaperone, RIC-3. *Molecules*, *26*(20), 6139. <https://doi.org/10.3390/molecules26206139>
- Mohn, A. R., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G., & Koller, B. H. (1999). Mice with Reduced NMDA Receptor Expression Display Behaviors Related to Schizophrenia. *Cell*, *98*(4), 427-436. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81972-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81972-8)
- Monod, J., Wyman, J., & Changeux, J.-P. (1965). On the nature of allosteric transitions: A plausible model. *Journal of Molecular Biology*, *12*(1), 88-118. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(65\)80285-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(65)80285-6)
- Monroe, J. M., Buckley, P. F., & Miller, B. J. (2015). Meta-Analysis of Anti-Toxoplasma gondii IgM Antibodies in Acute Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(4), 989-998. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu159>
- Mortensen, P. B., Pedersen, M. G., & Pedersen, C. B. (2010). Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: Which mental disorders are relevant? *Psychological Medicine*, *40*(2), 201-210. <https://doi.org/10.1017/S0033291709990419>

- Mukherjee, S., Mahadik, S. P., Korenovsky, A., Laev, H., Schnur, D. B., & Reddy, R. (1994). Serum antibodies to nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 12(2), 131-136. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)90070-1](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)90070-1)
- Müller, N. (2019). COX-2 Inhibitors, Aspirin, and Other Potential Anti-Inflammatory Treatments for Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 375. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00375>
- Muñiz-Castrillo, S., Vogrig, A., & Honnorat, J. (2020). Associations between HLA and autoimmune neurological diseases with autoantibodies. *Autoimmunity Highlights*, 11(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s13317-019-0124-6>
- Nassar, A., & Azab, A. N. (2014). Effects of Lithium on Inflammation. *ACS Chemical Neuroscience*, 5(6), 451-458. <https://doi.org/10.1021/cn500038f>
- Neri, M., Bonassi, S., & Russo, P. (2012). Genetic variations in CHRNA7 or CHRFA7 and susceptibility to dementia. *Current Drug Targets*, 13(5), 636-643. <https://doi.org/10.2174/138945012800398928>
- Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, 60(3), 275-301. <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>
- Nimmerjahn, F., & Ravetch, J. (2007). Fc-Receptors as Regulators of Immunity. *Advances in Immunology*, 96, 179-204. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(07\)96005-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(07)96005-8)
- North, W. G., Liu, F., Tian, R., Abbasi, H., & Akerman, B. (2015). NMDA receptors are expressed in human ovarian cancer tissues and human ovarian cancer cell lines. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 7, 111-117. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S90367>

- Nullens, S., Staessens, M., Peleman, C., Schrijvers, D. M., Malhotra-Kumar, S., Francque, S., Matteoli, G., Boeckstaens, G. E., De Man, J. G., & De Winter, B. Y. (2016). EFFECT OF GTS-21, AN ALPHA7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR AGONIST, ON CLP-INDUCED INFLAMMATORY, GASTROINTESTINAL MOTILITY, AND COLONIC PERMEABILITY CHANGES IN MICE. *Shock (Augusta, Ga.)*, 45(4), 450-459. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000519>
- O'Donovan, C., & Alda, M. (2020). Depression Preceding Diagnosis of Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 500. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00500>
- Oliveira, J., Kazma, R., Le Floch, E., Bennabi, M., Hamdani, N., Bengoufa, D., Dahoun, M., Manier, C., Bellivier, F., Krishnamoorthy, R., Deleuze, J.-F., Yolken, R., Leboyer, M., & Tamouza, R. (2016). Toxoplasma gondii exposure may modulate the influence of TLR2 genetic variation on bipolar disorder : A gene–environment interaction study. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0052-6>
- Pan, H., Steixner-Kumar, A. A., Seelbach, A., Deutsch, N., Ronnenberg, A., Tapken, D., von Ahsen, N., Mitjans, M., Worthmann, H., Trippe, R., Klein-Schmidt, C., Schopf, N., Rentzsch, K., Begemann, M., Wienands, J., Stöcker, W., Weissenborn, K., Hollmann, M., Nave, K.-A., ... Ehrenreich, H. (2021). Multiple inducers and novel roles of autoantibodies against the obligatory NMDAR subunit NR1 : A translational study from chronic life stress to brain injury. *Molecular Psychiatry*, 26(6), 2471-2482. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0672-1>
- Pape, K., Tamouza, R., Leboyer, M., & Zipp, F. (2019). Immunoneuropsychiatry—Novel perspectives on brain disorders. *Nature Reviews. Neurology*, 15(6), 317-328. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0174-4>

- Papke, R. L., Stokes, C., Damaj, M. I., Thakur, G. A., Manther, K., Treinin, M., Bagdas, D., Kulkarni, A. R., & Horenstein, N. A. (2018). Persistent activation of $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors associated with stable induction of different desensitized states. *British Journal of Pharmacology*, *175*(11), 1838-1854. <https://doi.org/10.1111/bph.13851>
- Parada, E., Egea, J., Romero, A., del Barrio, L., García, A. G., & López, M. G. (2010). Poststress treatment with PNU282987 can rescue SH-SY5Y cells undergoing apoptosis via $\alpha 7$ nicotinic receptors linked to a Jak2/Akt/HO-1 signaling pathway. *Free Radical Biology & Medicine*, *49*(11), 1815-1821. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.017>
- Parrish, W. R., Rosas-Ballina, M., Gallowitsch-Puerta, M., Ochani, M., Ochani, K., Yang, L.-H., Hudson, L., Lin, X., Patel, N., Johnson, S. M., Chavan, S., Goldstein, R. S., Czura, C. J., Miller, E. J., Al-Abed, Y., Tracey, K. J., & Pavlov, V. A. (2008). Modulation of TNF Release by Choline Requires $\alpha 7$ Subunit Nicotinic Acetylcholine Receptor-Mediated Signaling. *Molecular Medicine*, *14*(9), Art. 9. <https://doi.org/10.2119/2008-00079.Parrish>
- Pattanaik, B., Hammarlund, M., Mjörnstedt, F., Ulleryd, M. A., Zhong, W., Uhlén, M., Gummesson, A., Bergström, G., & Johansson, M. E. (2022). Polymorphisms in alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor gene, CHRNA7, and its partially duplicated gene, CHRFAM7A, associate with increased inflammatory response in human peripheral mononuclear cells. *The FASEB Journal*, *36*(5), e22271. <https://doi.org/10.1096/fj.202101898R>
- Pavlov, V. A., Ochani, M., Gallowitsch-Puerta, M., Ochani, K., Huston, J. M., Czura, C. J., Al-Abed, Y., & Tracey, K. J. (2006). Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America*, 103(13), 5219-5223.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0600506103>
- Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2005). The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, 19(6), 493-499. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.03.015>
- Peng-Fei, H., A-Ru-Na, Hui, C., Hong-Yu, W., & Jin-Shan, C. (2021). Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor protects bovine endometrial tissue against LPS-induced inflammatory injury via JAK2/STAT3 pathway and COX-2 derived prostaglandin E2. *European Journal of Pharmacology*, 900, 174067.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174067>
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., & Lönnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 19-28.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
- Pérez-Domínguez, M., Ávila-Muñoz, E., Domínguez-Rivas, E., & Zepeda, A. (2019). The detrimental effects of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation on adult hippocampal neurogenesis depend on the duration of the pro-inflammatory response. *Neural Regeneration Research*, 14(5), 817-825. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.249229>
- Perl, O., Strous, R. D., Dranikov, A., Chen, R., & Fuchs, S. (2006). Low Levels of α 7-Nicotinic Acetylcholine Receptor mRNA on Peripheral Blood Lymphocytes in Schizophrenia and Its Association with Illness Severity. *Neuropsychobiology*, 53(2), 88-93.
<https://doi.org/10.1159/000091725>

- Perry, D. C., Dávila-García, M. I., Stockmeier, C. A., & Kellar, K. J. (1999). Increased Nicotinic Receptors in Brains from Smokers : Membrane Binding and Autoradiography Studies. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *289*(3), 1545-1552.
- Perry, S. W., Dewhurst, S., Bellizzi, M. J., & Gelbard, H. A. (2002). Tumor necrosis factor-alpha in normal and diseased brain : Conflicting effects via intraneuronal receptor crosstalk? *Journal of Neurovirology*, *8*(6), 611-624.
<https://doi.org/10.1080/13550280290101021>
- Petty, A., Glass, L. J., Rothmond, D. A., Purves-Tyson, T., Sweeney, A., Kondo, Y., Kubo, S., Matsumoto, M., & Weickert, C. S. (2022). Increased levels of a pro-inflammatory IgG receptor in the midbrain of people with schizophrenia. *Journal of Neuroinflammation*, *19*, 188. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02541-8>
- Peyton, L., Oliveros, A., Tufvesson-Alm, M., Schwieler, L., Starski, P., Engberg, G., Erhardt, S., & Choi, D.-S. (2019). Lipopolysaccharide Increases Cortical Kynurenic Acid and Deficits in Reference Memory in Mice. *International Journal of Tryptophan Research : IJTR*, *12*, 1178646919891169. <https://doi.org/10.1177/1178646919891169>
- Picciotto, M. R., Addy, N. A., Mineur, Y. S., & Brunzell, D. H. (2008). It is not “either/or” : Activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Progress in Neurobiology*, *84*(4), 329-342. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.12.005>
- Pichot, P. (1995). The birth of the bipolar disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *10*(1), 1-10. [https://doi.org/10.1016/0767-399X\(96\)80069-1](https://doi.org/10.1016/0767-399X(96)80069-1)
- Pillinger, T., Osimo, E. F., Brugger, S., Mondelli, V., McCutcheon, R. A., & Howes, O. D. (2019). A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal

- Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis. *Schizophrenia Bulletin*, 45(5), 1120-1133. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby160>
- Piovesana, R., Salazar Intriago, M. S., Dini, L., & Tata, A. M. (2021). Cholinergic Modulation of Neuroinflammation: Focus on $\alpha 7$ Nicotinic Receptor. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4912. <https://doi.org/10.3390/ijms22094912>
- Pisetsky, D. S. (2020). Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 110, 102356. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102356>
- Pl, S., T, D., Db, D., & Mb, O. (1989). Molecular mimicry and myasthenia gravis. An autoantigenic site of the acetylcholine receptor alpha-subunit that has biologic activity and reacts immunochemically with herpes simplex virus. *The Journal of Clinical Investigation*, 84(4). <https://doi.org/10.1172/JCI114282>
- Pollak, T. A., Kempton, M. J., Iyegbe, C., Vincent, A., Irani, S. R., Coutinho, E., Menassa, D. A., Jacobson, L., de Haan, L., Ruhrmann, S., Sachs, G., Riecher-Rössler, A., Krebs, M.-O., Amminger, P., Glenthøj, B., Barrantes-Vidal, N., van Os, J., Rutten, B. P. F., Bressan, R. A., ... McGuire, P. (2021). Clinical, cognitive and neuroanatomical associations of serum NMDAR autoantibodies in people at clinical high risk for psychosis. *Molecular Psychiatry*, 26(6), Art. 6. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00899-w>
- Pollak, T. A., McCormack, R., Peakman, M., Nicholson, T. R., & David, A. S. (2014). Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [corrected] antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(12), 2475-2487. <https://doi.org/10.1017/S003329171300295X>

- Powell, A. M., & Black, M. M. (2001). Epitope spreading : Protection from pathogens, but propagation of autoimmunity? *Clinical and Experimental Dermatology*, 26(5), 427-433.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2001.00852.x>
- Prandovszky, E., Gaskell, E., Martin, H., Dubey, J. P., Webster, J. P., & McConkey, G. A. (2011). The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS One*, 6(9), e23866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023866>
- Prüss, H. (2021). Autoantibodies in neurological disease. *Nature Reviews. Immunology*, 21(12), 798-813. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00543-w>
- PSYCHOSE (psychanalyse), *Le concept de psychose—Encyclopædia Universalis*. (s. d.). Consulté 14 novembre 2022, à l'adresse <https://www.universalis.fr/encyclopedie/psychose-psychanalyse/1-le-concept-de-psychose/>
- Pu, W., Su, Z., Wazir, J., Zhao, C., Wei, L., Wang, R., Chen, Q., Zheng, S., Zhang, S., & Wang, H. (2022). Protective effect of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor activation on experimental colitis and its mechanism. *Molecular Medicine*, 28(1), 104.
<https://doi.org/10.1186/s10020-022-00532-2>
- Pull, C. B. (2014). DSM-5 et CIM-11. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 172(8), 677-680. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2014.08.016>
- Rahman, Md. M., Teng, J., Worrell, B. T., Noviello, C. M., Lee, M., Karlin, A., Stowell, M. H. B., & Hibbs, R. E. (2020). Structure of the Native Muscle-type Nicotinic Receptor and Inhibition by Snake Venom Toxins. *Neuron*, 106(6), 952-962.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.03.012>
- Ramachandraiah, C. T., Subramaniam, N., & Tancer, M. (2009). The story of antipsychotics : Past and present. *Indian Journal of Psychiatry*, 51(4), 324-326.
<https://doi.org/10.4103/0019-5545.58304>

- Ramachandran Nair, L., & Liu, X. (2019). Targeting the $\alpha 4\beta 2$ - and $\alpha 7$ -Subtypes of Nicotinic Acetylcholine Receptors for Smoking Cessation Medication Development. *Journal of addiction research & therapy*, 10(2), 381.
- Rambaud, V., Marzo, A., & Chaumette, B. (2022). Oxidative Stress and Emergence of Psychosis. *Antioxidants*, 11(10), 1870. <https://doi.org/10.3390/antiox11101870>
- Ramos-Martínez, I. E., Rodríguez, M. C., Cerbón, M., Ramos-Martínez, J. C., & Ramos-Martínez, E. G. (2021). Role of the Cholinergic Anti-Inflammatory Reflex in Central Nervous System Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13427. <https://doi.org/10.3390/ijms222413427>
- Reale, M., Costantini, E., & Greig, N. H. (2021). Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic : Potential Implications for Treatment. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2021.536257>
- Reale, M., Patruno, A., De Lutiis, M. A., Pesce, M., Felaco, M., Di Giannantonio, M., Di Nicola, M., & Grilli, A. (2011). Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neuroscience*, 12, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-13>
- Remington, G., Foussias, G., Fervaha, G., Agid, O., Takeuchi, H., Lee, J., & Hahn, M. (2016). Treating Negative Symptoms in Schizophrenia : An Update. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 3, 133-150. <https://doi.org/10.1007/s40501-016-0075-8>
- Richtand, N. M., Ahlbrand, R., Horn, P., Tambyraja, R., Grainger, M., Bronson, S. L., & McNamara, R. K. (2012). Fluoxetine and aripiprazole treatment following prenatal immune activation exert longstanding effects on rat locomotor response. *Physiology & Behavior*, 106(2), 171-177. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.02.004>

- Ripke, S., & _et_al. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T., Farh, K.-H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*, 511(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Rosas-Ballina, M., Goldstein, R. S., Gallowitsch-Puerta, M., Yang, L., Valdés-Ferrer, S. I., Patel, N. B., Chavan, S., Al-Abed, Y., Yang, H., & Tracey, K. J. (2009). The selective alpha7 agonist GTS-21 attenuates cytokine production in human whole blood and human monocytes activated by ligands for TLR2, TLR3, TLR4, TLR9, and RAGE. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 15(7-8), 195-202. <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00039>
- Sagud, M., Mihaljević-Peles, A., Mück-Seler, D., Pivac, N., Vuksan-Cusa, B., Brataljenović, T., & Jakovljević, M. (2009). Smoking and schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 21(3), 371-375.
- Saleh, A., King, M., Hamilton, J., Pigott, T., Elkhatib, R., Shah, A., & Selek, S. (2021). Birth Seasonality of Schizophrenia and Bipolar Disorder? A Review of Inpatient Records. *Journal of Affective Disorders*, 287, 15-18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.002>
- Sanches, M., Bauer, I. E., Galvez, J. F., Zunta-Soares, G. B., & Soares, J. C. (2015). The Management of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder : Current Status and Perspectives. *American journal of therapeutics*, 22(6), 477-486. <https://doi.org/10.1097/MJT.000000000000120>

- Sarhan, D., Palma, M., Mao, Y., Adamson, L., Kiessling, R., Mellstedt, H., Österborg, A., & Lundqvist, A. (2014). Regulation of Natural Killer Cell Responses By Dendritic Cells Via Lymphotoxin-Alpha, Interleukin-12, and Tumor Growth Factor-Beta. *Blood*, *124*(21), 4140. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.4140.4140>
- Schou, M., Sæther, S. G., Borowski, K., Teegen, B., Kondziella, D., Stoecker, W., Vaaler, A., & Reitan, S. K. (2016). Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care. *Psychological Medicine*, *46*(16), 3303-3313. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002038>
- Schwieler, L., Larsson, M. K., Skogh, E., Kegel, M. E., Orhan, F., Abdelmoaty, S., Finn, A., Bhat, M., Samuelsson, M., Lundberg, K., Dahl, M.-L., Sellgren, C., Schuppe-Koistinen, I., Svensson, C. I., Erhardt, S., & Engberg, G. (2015). Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia—Significance for activation of the kynurenine pathway. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *40*(2), 126-133. <https://doi.org/10.1503/jpn.140126>
- Severance, E. G., Gressitt, K. L., Yang, S., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Vaughan, C., Khushalani, S., Alaedini, A., Dickerson, F. B., & Yolken, R. H. (2014). Seroreactive marker for inflammatory bowel disease and associations with antibodies to dietary proteins in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *16*(3), 230-240. <https://doi.org/10.1111/bdi.12159>
- Sfriso, P., Ghirardello, A., Botsios, C., Tonon, M., Zen, M., Bassi, N., Bassetto, F., & Doria, A. (2010). Infections and autoimmunity: The multifaceted relationship. *Journal of Leukocyte Biology*, *87*(3), 385-395. <https://doi.org/10.1189/jlb.0709517>
- Shao, B.-Z., Wang, S.-L., Fang, J., Li, Z.-S., Bai, Y., & Wu, K. (2019). Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Alleviates Inflammatory Bowel Disease Through Induction of

- AMPK-mTOR-p70S6K-Mediated Autophagy. *Inflammation*, 42(5), 1666-1679.
<https://doi.org/10.1007/s10753-019-01027-9>
- Shen, W. W. (1999). A history of antipsychotic drug development. *Comprehensive Psychiatry*, 40(6), 407-414. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(99\)90082-2](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(99)90082-2)
- Shytle, R. D., Mori, T., Townsend, K., Vendrame, M., Sun, N., Zeng, J., Ehrhart, J., Silver, A. A., Sanberg, P. R., & Tan, J. (2004). Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors. *Journal of Neurochemistry*, 89(2), 337-343.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2004.02347.x>
- Silva, A., Maduwage, K., Sedgwick, M., Pilapitiya, S., Weerawansa, P., Dahanayaka, N. J., Buckley, N. A., Johnston, C., Siribaddana, S., & Isbister, G. K. (2016). Neuromuscular Effects of Common Krait (*Bungarus caeruleus*) Envenoming in Sri Lanka. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(2), e0004368.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004368>
- Singhal, S. K., Zhang, L., Morales, M., & Oz, M. (2007). Antipsychotic clozapine inhibits the function of alpha7-nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 52(2), 387-394. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.08.023>
- Siniavin, A. E., Streltsova, M. A., Kudryavtsev, D. S., Shelukhina, I. V., Utkin, Y. N., & Tsetlin, V. I. (2020). Activation of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Upregulates HLA-DR and Macrophage Receptors: Potential Role in Adaptive Immunity and in Preventing Immunosuppression. *Biomolecules*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/biom10040507>
- Sinkus, M. L., Graw, S., Freedman, R., Ross, R. G., Lester, H. A., & Leonard, S. (2015). The Human CHRNA7 and CHRFA7A Genes: A Review of the Genetics, Regulation, and Function. *Neuropharmacology*, 96(0), 274-288.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.02.006>

- Sisco, F., & Peretti, C. S. (2000). *D Eugène Bleuler à Emile Kraepelin : Historique de la nosographie des schizophrénies*. 5.
- Skok, M., & Lykhmus, O. (2016). The Role of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors and $\alpha 7$ -Specific Antibodies in Neuroinflammation Related to Alzheimer Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 22(14), 2035-2049.
- Slevin, S. M., & Egan, L. J. (2015). New Insights into the Mechanisms of Action of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(12), 2909-2920.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000533>
- Smith, S. E. P., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K., & Patterson, P. H. (2007). Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6. *Journal of Neuroscience*, 27(40), 10695-10702. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007>
- Soler-Alfonso, C., Carvalho, C. M. B., Ge, J., Roney, E. K., Bader, P. I., Kolodziejska, K. E., Miller, R. M., Lupski, J. R., Stankiewicz, P., Cheung, S. W., Bi, W., & Schaaf, C. P. (2014). CHRNA7 triplication associated with cognitive impairment and neuropsychiatric phenotypes in a three-generation pedigree. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 22(9), 1071-1076. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.302>
- Sönmez, N., Romm, K. L., Andreassen, O. A., Melle, I., & Røssberg, J. I. (2013). Depressive symptoms in first episode psychosis : A one-year follow-up study. *BMC Psychiatry*, 13(1), 106. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-106>
- Sotelo, C. (2020). The History of the Synapse. *Anatomical Record (Hoboken, N.J.: 2007)*, 303(5), 1252-1279. <https://doi.org/10.1002/ar.24392>

- Stangeland, H., Orgeta, V., & Bell, V. (2018). Poststroke psychosis : A systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(8), 879-885. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317327>
- Steiner, J., Jacobs, R., Panteli, B., Brauner, M., Schiltz, K., Bahn, S., Herberth, M., Westphal, S., Gos, T., Walter, M., Bernstein, H.-G., Myint, A. M., & Bogerts, B. (2010). Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(7), 509-518. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0098-x>
- Stevens, K. E., Zheng, L., Floyd, K. L., & Stitzel, J. A. (2015). Maximizing the effect of an $\alpha 7$ nicotinic receptor PAM in a mouse model of schizophrenia-like sensory inhibition deficits. *Brain Research*, 1611, 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.044>
- Stone, T. W. (2021). Relationships and Interactions between Ionotropic Glutamate Receptors and Nicotinic Receptors in the CNS. *Neuroscience*, 468, 321-365. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.06.007>
- Stroup, T. S., & Gray, N. (2018). Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*, 17(3), 341-356. <https://doi.org/10.1002/wps.20567>
- Szigeti, K., Ihnatovych, I., Birkaya, B., Chen, Z., Ouf, A., Indurthi, D. C., Bard, J. E., Kann, J., Adams, A., Chaves, L., Sule, N., Reisch, J. S., Pavlik, V., Benedict, R. H. B., Auerbach, A., & Wilding, G. (2020). CHRFBAM7A : A human specific fusion gene, accounts for the translational gap for cholinergic strategies in Alzheimer's disease. *EBioMedicine*, 59. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102892>
- Taly, A., Corringer, P.-J., Guedin, D., Lestage, P., & Changeux, J.-P. (2009). Nicotinic receptors : Allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 8(9), 733-750. <https://doi.org/10.1038/nrd2927>

- Tamouza, R., Meyer, U., Foiselle, M., Richard, J.-R., Wu, C.-L., Boukouaci, W., Le Corvoisier, P., Barrau, C., Lucas, A., Perron, H., & Leboyer, M. (2021). Identification of inflammatory subgroups of schizophrenia and bipolar disorder patients with HERV-W ENV antigenemia by unsupervised cluster analysis. *Translational Psychiatry*, *11*(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01499-0>
- Tan, Y., Chu, Z., Shan, H., Zhangsun, D., Zhu, X., & Luo, S. (2022). Inflammation Regulation via an Agonist and Antagonists of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in RAW264.7 Macrophages. *Marine Drugs*, *20*(3), Art. 3. <https://doi.org/10.3390/md20030200>
- Tarasenko, O., Voytenko, S., Koval, L., Lykhmus, O., Kalashnyk, O., & Skok, M. (2020). Unusual properties of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ion channels in B lymphocyte-derived SP-2/0 cells. *International Immunopharmacology*, *82*, 106373. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106373>
- The Origin of the Concept of Psychosis : Canstatt 1841 - ProQuest.* (s. d.). Consulté 28 octobre 2022, à l'adresse <https://www.proquest.com/openview/726d34324ba076c2b1863953bc28a35d/1?pq-origsite=gscholar&cbl=24790>
- Theorell, J., Ramberger, M., Harrison, R., Mgbachi, V., Jacobson, L., Waters, P., Erhardt, S., Sellgren, C. M., Cervenka, S., Piehl, F., & Irani, S. R. (2021). Screening for pathogenic neuronal autoantibodies in serum and CSF of patients with first-episode psychosis. *Translational Psychiatry*, *11*(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01701-3>
- Thomsen, M. S., El-Sayed, M., & Mikkelsen, J. D. (2011). Differential Immediate and Sustained Memory Enhancing Effects of Alpha7 Nicotinic Receptor Agonists and Allosteric Modulators in Rats. *PLOS ONE*, *6*(11), e27014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027014>

- Thomsen, M. S., & Mikkelsen, J. D. (2012a). Type I and II positive allosteric modulators differentially modulate agonist-induced up-regulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Journal of Neurochemistry*, *123*(1), 73-83. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07876.x>
- Thomsen, M. S., & Mikkelsen, J. D. (2012b). The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ligands methyllycaconitine, NS6740 and GTS-21 reduce lipopolysaccharide-induced TNF- α release from microglia. *Journal of Neuroimmunology*, *251*(1), 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.07.006>
- Titus, D. J., Johnstone, T., Johnson, N. H., London, S. H., Chapalamadugu, M., Hogenkamp, D., Gee, K. W., & Atkins, C. M. (2019). Positive allosteric modulation of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor as a treatment for cognitive deficits after traumatic brain injury. *PloS One*, *14*(10), e0223180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223180>
- Todman, D. (2008). Henry Dale and the discovery of chemical synaptic transmission. *European Neurology*, *60*(3), 162-164. <https://doi.org/10.1159/000145336>
- Tregellas, J. R., & Wylie, K. P. (2018). Alpha7 Nicotinic Receptors as Therapeutic Targets in Schizophrenia. *Nicotine & Tobacco Research*, *21*(3), 349-356. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty034>
- Tzartos, S. J., & Changeux, J. P. (1983). High affinity binding of alpha-bungarotoxin to the purified alpha-subunit and to its 27,000-dalton proteolytic peptide from *Torpedo marmorata* acetylcholine receptor. Requirement for sodium dodecyl sulfate. *The EMBO Journal*, *2*(3), 381-387. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1983.tb01434.x>
- Tzartos, S. J., Cung, M. T., Demange, P., Loutrari, H., Mamalaki, A., Marraud, M., Papadouli, I., Sakarellos, C., & Tsikaris, V. (1991). The main immunogenic region (MIR) of the

- nicotinic acetylcholine receptor and the anti-MIR antibodies. *Molecular Neurobiology*, 5(1), 1-29. <https://doi.org/10.1007/BF02935610>
- Uno, Y., & Coyle, J. T. (2019). Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(5), 204-215. <https://doi.org/10.1111/pcn.12823>
- van Kampen, M., Selbach, K., Schneider, R., Schiegel, E., Boess, F., & Schreiber, R. (2004). AR-R 17779 improves social recognition in rats by activation of nicotinic $\alpha 7$ receptors. *Psychopharmacology*, 172(4), 375-383. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1668-7>
- Vernino, S., Low, P. A., Fealey, R. D., Stewart, J. D., Farrugia, G., & Lennon, V. A. (2000). Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in Autoimmune Autonomic Neuropathies. *New England Journal of Medicine*, 343, 847-855.
- Villa, C., Colombo, G., Meneghini, S., Gotti, C., Moretti, M., Ferini-Strambi, L., Chisci, E., Giovannoni, R., Becchetti, A., & Combi, R. (2019). CHRNA2 and Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy : Identification and Characterization of a Novel Loss of Function Mutation. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 17. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00017>
- Vogelpoel, L., Baeten, D., de Jong, E., & Den Dunnen, J. (2015). Control of cytokine production by human Fc gamma receptors : Implications for pathogen defense and autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00079>
- Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J., & Tracey, K. J. (2003a). *Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation*. 421, 5.
- Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J., & Tracey, K. J. (2003b). Nicotinic acetylcholine

- receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 421(6921), 384-388. <https://doi.org/10.1038/nature01339>
- Ware, J. J., van den Bree, M. B. M., & Munafò, M. R. (2011). Association of the CHRNA5-A3-B4 Gene Cluster With Heaviness of Smoking : A Meta-Analysis. *Nicotine & Tobacco Research*, 13(12), 1167-1175. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr118>
- Watson, R., Jepson, J. E. C., Bermudez, I., Alexander, S., Hart, Y., McKnight, K., Roubertie, A., Fecto, F., Valmier, J., Sattelle, D. B., Beeson, D., Vincent, A., & Lang, B. (2005). Alpha7-acetylcholine receptor antibodies in two patients with Rasmussen encephalitis. *Neurology*, 65(11), 1802-1804. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191566.86977.04>
- Whitton, A. E., Lewandowski, K. E., & Hall, M.-H. (2021). Smoking as a Common Modulator of Sensory Gating and Reward Learning in Individuals with Psychotic Disorders. *Brain Sciences*, 11(12), 1581. <https://doi.org/10.3390/brainsci11121581>
- Wise, T., Patrick, F., Meyer, N., Mazibuko, N., Oates, A. E., van der Bijl, A. H. M., Danjou, P., O'Connor, S. M., Doolin, E., Wooldridge, C., Rathjen, D., Macare, C., Williams, S. C. R., Perkins, A., & Young, A. H. (2020). Cholinergic Modulation of Disorder-Relevant Neural Circuits in Generalized Anxiety Disorder. *Biological Psychiatry*, 87(10), 908-915. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.013>
- Witebsky, E. (1954). Ehrlich's side-chain theory in the light of present immunology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 59(2), 168-181. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1954.tb45929.x>
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., & Steinhausen, H.-C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe

2010. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655-679.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
- Wolff, A. R., & Bilkey, D. K. (2010). The maternal immune activation (MIA) model of schizophrenia produces pre-pulse inhibition (PPI) deficits in both juvenile and adult rats but these effects are not associated with maternal weight loss. *Behavioural Brain Research*, 213(2), 323-327. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.008>
- Wollmuth, L. P., Chan, K., & Groc, L. (2021). The diverse and complex modes of action of anti-NMDA receptor autoantibodies. *Neuropharmacology*, 194, 108624. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108624>
- Wright, S. K., Rosch, R. E., Wilson, M. A., Upadhyay, M. A., Dhangar, D. R., Clarke-Bland, C., Wahid, T. T., Barman, S., Goebels, N., Kreye, J., Prüss, H., Jacobson, L., Bassett, D. S., Vincent, A., Greenhill, S. D., & Woodhall, G. L. (2021). Multimodal electrophysiological analyses reveal that reduced synaptic excitatory neurotransmission underlies seizures in a model of NMDAR antibody-mediated encephalitis. *Communications Biology*, 4(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02635-8>
- Wu, J., & Tang, Y. (2020). Revisiting the Immune Balance Theory : A Neurological Insight Into the Epidemic of COVID-19 and Its Alike. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.566680>
- Wu, Z., Cheng, H., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2015). Ion channels gated by acetylcholine and serotonin : Structures, biology, and drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*, 36(8), Art. 8. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.66>

- Wu, E., Kim, R., Ma, T., Ji, J., Miao, T., Chen, D., Cao, B., Ren, M., Kang, R., Ding, K., Dong, C., & E, D. (2022). Immunologic profiling in schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Psychiatry Research*, 317. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114812>
- Xu, H., Shi, Q., Mo, Y., Wu, L., Gu, J., & Xu, Y. (2019). Downregulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in peripheral blood monocytes is associated with enhanced inflammation in preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1), 188. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2340-5>
- Yamakawa, M., Mukaino, A., Kimura, A., Nagasako, Y., Kitazaki, Y., Maeda, Y., Higuchi, O., Takamatsu, K., Watari, M., Yoshikura, N., Ikawa, M., Sugimoto, I., Sakurai, Y., Matsuo, H., Ando, Y., Shimohata, T., & Nakane, S. (2020). Antibodies to the $\alpha 3$ subunit of the ganglionic-type nicotinic acetylcholine receptors in patients with autoimmune encephalitis. *Journal of Neuroimmunology*, 349, 577399. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577399>
- Yang, T., Xiao, T., Sun, Q., & Wang, K. (2017). The current agonists and positive allosteric modulators of $\alpha 7$ nAChR for CNS indications in clinical trials. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7(6), 611-622. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.09.001>
- Yang, Y., Paspalas, C. D., Jin, L. E., Picciotto, M. R., Arnsten, A. F. T., & Wang, M. (2013). Nicotinic $\alpha 7$ receptors enhance NMDA cognitive circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(29), 12078-12083. <https://doi.org/10.1073/pnas.1307849110>
- Yolken, R. H., & Torrey, E. F. (2008). Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 13(5), 470-479. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.5>

- Yolland, C. O., Hanratty, D., Neill, E., Rossell, S. L., Berk, M., Dean, O. M., Castle, D. J., Tan, E. J., Phillipou, A., Harris, A. W., Barreiros, A. R., Hansen, A., & Siskind, D. (2020). Meta-analysis of randomised controlled trials with N-acetylcysteine in the treatment of schizophrenia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *54*(5), 453-466. <https://doi.org/10.1177/0004867419893439>
- Young, J. W., Crawford, N., Kelly, J. S., Kerr, L. E., Marston, H. M., Spratt, C., Finlayson, K., & Sharkey, J. (2007). Impaired attention is central to the cognitive deficits observed in alpha 7 deficient mice. *European Neuropsychopharmacology*, *17*(2), 145-155. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.03.008>
- Zakrzewicz, A., Richter, K., Agné, A., Wilker, S., Siebers, K., Fink, B., Krasteva-Christ, G., Althaus, M., Padberg, W., Hone, A. J., McIntosh, J. M., & Grau, V. (2017). Canonical and Novel Non-Canonical Cholinergic Agonists Inhibit ATP-Induced Release of Monocytic Interleukin-1 β via Different Combinations of Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunits α 7, α 9 and α 10. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00189>
- Zamanpoor, M., Ghaedi, H., & Omrani, M. D. (2020). The genetic basis for the inverse relationship between rheumatoid arthritis and schizophrenia. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *8*(11), e1483. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1483>
- Zhang, J., Yao, W., Ren, Q., Yang, C., Dong, C., Ma, M., Wu, J., & Hashimoto, K. (2016). Depression-like phenotype by deletion of α 7 nicotinic acetylcholine receptor : Role of BDNF-TrkB in nucleus accumbens. *Scientific Reports*, *6*(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/srep36705>

- Zhao, Z.-S., Granucci, F., Yeh, L., Schaffer, P. A., & Cantor, H. (1998). Molecular Mimicry by Herpes Simplex Virus-Type 1 : Autoimmune Disease After Viral Infection. *Science*, 279(5355), 1344-1347. <https://doi.org/10.1126/science.279.5355.1344>
- Zhu, J., Fang, F., Sjölander, A., Fall, K., Adami, H. O., & Valdimarsdóttir, U. (2017). First-onset mental disorders after cancer diagnosis and cancer-specific mortality : A nationwide cohort study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(8), 1964-1969. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx265>
- Ziats, M. N., Goin-Kochel, R. P., Berry, L. N., Ali, M., Ge, J., Guffey, D., Rosenfeld, J. A., Bader, P., Gambello, M. J., Wolf, V., Penney, L. S., Miller, R., Lebel, R. R., Kane, J., Bachman, K., Troxell, R., Clark, G., Minard, C. G., Stankiewicz, P., ... Schaaf, C. P. (2016). The complex behavioral phenotype of 15q13.3 microdeletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 18(11), Art. 11. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.9>
- Zoli, M., Pistillo, F., & Gotti, C. (2015). Diversity of native nicotinic receptor subtypes in mammalian brain. *Neuropharmacology*, 96, 302-311. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.003>
- Zwart, R., De Filippi, G., Broad, L. M., McPhie, G. I., Pearson, K. H., Baldwinson, T., & Sher, E. (2002). 5-Hydroxyindole potentiates human $\alpha 7$ nicotinic receptor-mediated responses and enhances acetylcholine-induced glutamate release in cerebellar slices. *Neuropharmacology*, 43(3), 374-384. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(02\)00094-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(02)00094-1)

III. Chapitre 3 :

Discussion & Perspectives

Les psychoses auto-immunes représentent un groupe de pathologies hétérogènes dont les caractéristiques cliniques et les mécanismes étiopathogéniques restent encore à explorer. Cependant il est clairement établi que des groupes de psychoses auto-immunes existent et qu'ils peuvent être découpés sur la base des AAs anti-PSN retrouvés dans le LCR des patients. A ce jour, les AAs anti-NMDAR, VGKC, AMPAR, ou GABAR sont des biomarqueurs suffisants pour poser un diagnostic d'encéphalite auto-immune et proposer une prise en charge par traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur plutôt qu'avec des antipsychotiques (Pape et al., 2019).

Dans ce travail de thèse, nous avons exploré la présence d'AAs anti-nAChR dans le sérum de patients SZ ou TB ainsi que chez des individus sains. Nous avons choisi d'utiliser une approche plutôt dimensionnelle en appliquant un algorithme permettant de partitionner les individus d'une cohorte en plusieurs petits groupes plus homogènes. Nous avons fait ce choix au vu de la large littérature hétérogène utilisant l'approche catégorielle dans les études cas-témoins qui ont montré que les SZ et TB étaient plus inflammés que les sujets sains. L'idée était ici d'être capable de stratifier les patients sur la base de biomarqueurs sériques et de voir s'il était possible d'établir un groupe spécifique avec des AAs anti-nAChR, un groupe avec des stigma infectieux, un groupe pro-inflammatoire, un groupe anti-inflammatoire etc... et d'évaluer leurs différences sur le plan clinique.

Nos résultats montrent que la stratification n'est certes pas si simple et drastique mais faisable et pertinente. En utilisant un modèle non supervisé, c'est-à-dire en laissant l'algorithme partitionner les individus par lui-même, j'ai mis en évidence plusieurs sous-groupes de patients dont l'un (cluster 1) est composé à 99% de patients psychotiques majoritairement hospitalisés comprenant une grande proportion de SZ. Ce groupe n'est certes pas différent des autres

concernant les symptômes mesurés par la PANSS, la YMRS ou la MADRS puisqu'aucun score n'était significativement différent des autres groupes. Cependant il s'agissait du groupe le plus atteint en termes de sévérité du tableau clinique, de difficultés de fonctionnement et de handicap. Il ne faut pas oublier que la cotation des échelles de scores PANSS, YMRS et MADRS est basée sur l'approche catégorielle et elles ne sont peut-être pas les plus adaptées pour ce type d'étude mais elles permettent d'avoir un aperçu de la présentation clinique du patient lors de son inclusion dans le protocole de recherche.

Ce groupe présente un profil de cytokines pro-inflammatoires élevées (TNF- α , IL-1 β , IL-6 etc.), une proportion de patients positifs pour les IgG anti-HSV, anti-toxoplasma gondii et anti-ASCA (biomarqueur de la maladie de Crohn) ainsi que des hauts taux de AAs anti- α 7-nAChR. L'association entre un terrain infectieux et des mécanismes auto-immuns dirigés contre les récepteurs nicotiniques a été décrite dans le cadre de la myasthénie (Leopardi et al., 2021). Des études ont mis en évidence que la sous-unité α du nAChR musculaire contient un motif de plusieurs acides aminés similaire au virus de l'Herpès. Dans ce contexte de mimétisme moléculaire entre un pathogène et un antigène du soi, les anticorps produits contre le virus de l'herpès dirigés ont également une réactivité croisée avec le nAChR musculaire et conduisent à la survenue de symptômes typiques de myasthénie (Pl et al., 1989; Zhao et al., 1998). De tels mécanismes auto-immuns ont été également décrits envers d'autres antigènes dont des antigènes neuronaux. C'est le cas par exemple du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) qui présente un motif similaire à un récepteur astrocytaire. La rupture de la tolérance envers un antigène du soi peut également avoir lieu si une grande quantité de cet antigène est relargué dans la circulation générale. Ce phénomène peut arriver à l'issue d'une forte destruction tissulaire (Powell & Black, 2001) (Fig. 15).

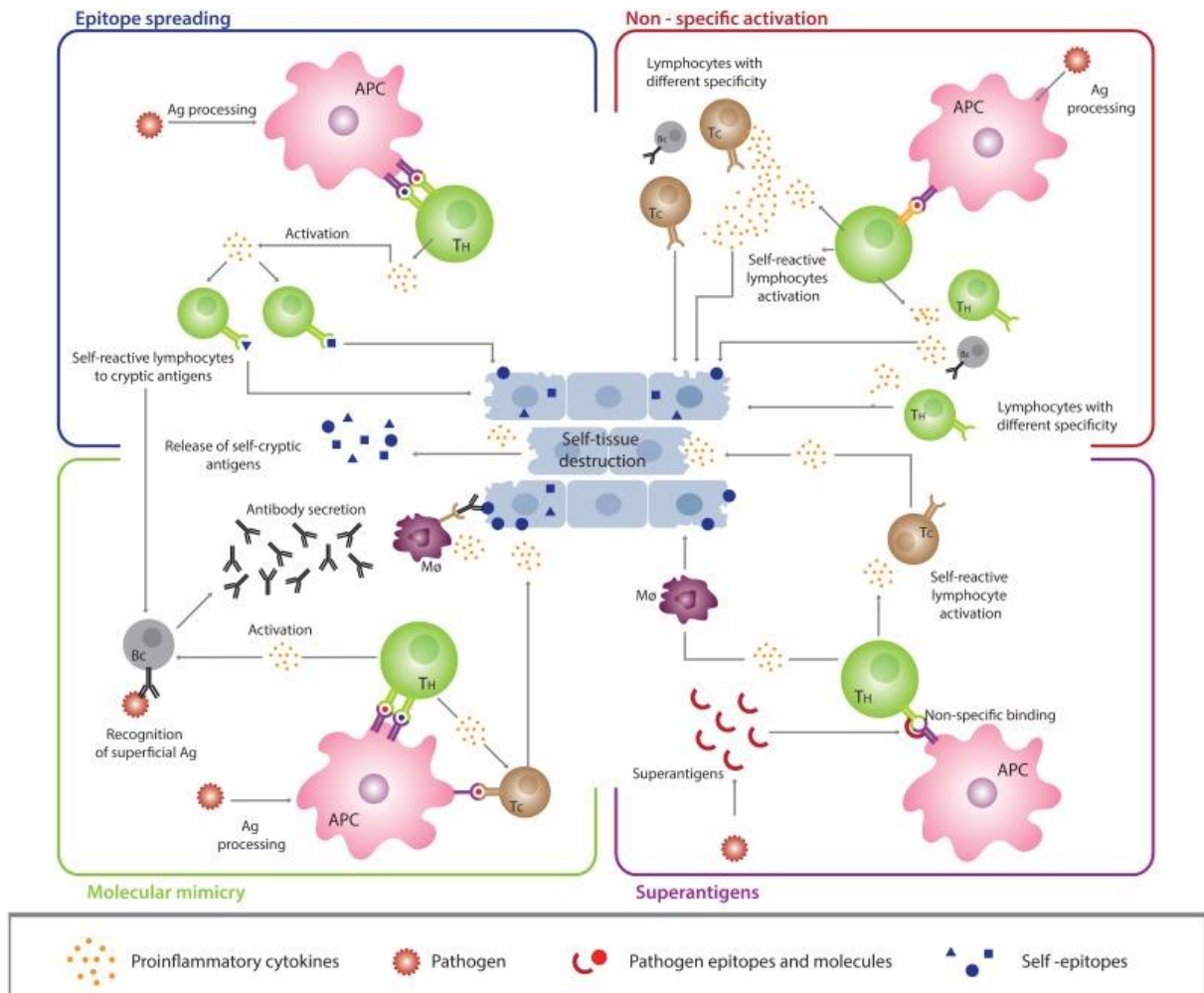


Fig 15 : Exemple de mécanismes impliqués dans la rupture de la tolérance envers les antigènes du soi adapté de Sfriso et al., 2010.

Dans ce contexte, nous pouvons émettre l'hypothèse que dans ce sous-groupe de patients, la rupture de la tolérance envers le nAChR pourrait donc être expliquée par des infections répétées ayant engendré un relargage de débris portant le nAChR dans l'espace extracellulaire, ou bien des similarités dans les motifs moléculaires entre le nAChR, le virus HSV, le parasite *Toxoplasma gondii* ou les levures *Saccharomyces cerevisiae*. L'hypothèse des levures à retenue notre attention puisque des études récentes ont mis en évidence que le *CHRNA7* est régulé négativement chez les patients atteints de la maladie de Crohn (Marrero et al., 2011). La

maladie de Crohn est une pathologie inflammatoire des intestins sévère qui a été pointée comme facteur de risque de développer un trouble psychotique (Eaton et al., 2010). Des essais cliniques utilisant des patchs de nicotine en association aux traitements de fond se sont d'ailleurs montrés efficaces dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Crohn. Actuellement un essai clinique de stimulation du nerf vague non invasive est en cours dans le cadre de cette pathologie (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05165108>). Il ne serait donc pas étonnant que la destruction tissulaire induite par cette inflammation chronique provoque une rupture de la tolérance envers le nAChR puisque les épithéliums intestinaux font partie des tissus présentant la plus forte expression de $\alpha 7$ -nAChR (Hajiasgharzadeh et al., 2020; Pu et al., 2022).

Etant donné qu'un grand nombre d'études a mis en évidence qu'une inflammation chronique pouvait endommager la barrière hémato-encéphalique, nous pouvons supposer que les AAs anti-nAChR circulants retrouvés chez les patients de ce sous-groupe peuvent avoir une action au niveau central et cibler les nAChR présents sur les neurones mais aussi sur les cellules gliales. Les AAs retrouvés chez les patients atteints d'encéphalites à AAs anti-NMDAR sont rarement trouvés dans le LCR de patients présentant des tableaux cliniques purement psychotiques sans syndrome neurologique associé (0 à 0.5% selon les études). Récemment, une étude menée sur des patients psychotiques a montré que 59% des patients présentant un tableau d'allure schizophréniforme présentaient des IgG capables de se lier à différents antigènes du SNC exprimés sur les neurones hippocampiques et du cervelet, la myéline et les astrocytes (Endres et al., 2022). On ne peut donc exclure la possibilité que ces IgGs se lient au $\alpha 7$ -nAChR voire à d'autres nAChR. Il serait intéressant de poursuivre des études de structure permettant d'étudier la réactivité croisée de ces IgG en utilisant des IgG capturés reconnaissant le $\alpha 7$ -nAChR et évaluer leur liaison sur d'autre nAChRs. L'utilisation d'anticorps monoclonaux

commerciaux pourrait être une première étape. Au vu de la difficulté de trouver sur le marché des anticorps monoclonaux spécifiques du $\alpha 7$ -nAChR il est fort probable que ce manque de spécificité soit dû à la forte homologie entre les différentes sous unités α .

Dans ce contexte, il est primordial de caractériser ces AAs et de grouper les patients non pas par catégories diagnostiques mais plutôt sur la base de leurs caractéristiques cliniques et biologiques qui peuvent inclure les AAs mais également d'autres marqueurs de l'inflammation. Dans le cerveau, des études de colocalisation ont montré que le récepteur NMDAR et le récepteur $\alpha 7$ -nAChR peuvent interagir au niveau des synapses des neurones glutamatergiques de l'aire tegmentale ventrale et que cette interaction participerait à la modulation de la libération du glutamate et par conséquent modulerait la plasticité synaptique (Lin et al., 2014). Dans l'hippocampe, il a été montré que l'activation du $\alpha 7$ -nAChR potentialise les courants médiés par le NMDAR et que cet effet est bloqué par l' α -bgtx (Stone, 2021; Yang et al., 2013). Au regard de ces connaissances, on peut supposer que la modulation du $\alpha 7$ -nAChR par des AAs peut impacter ses co-partenaires tels que le NMDAR. Cela signifierait donc que des AAs dirigés contre le nAChR pourraient être présents chez des patients présentant des tableaux similaires à ceux retrouvés dans les encéphalites et pour lesquels il n'y a pas d'AAs identifiés dans le LCR. Il y aurait donc une action « indirecte » sur le NMDAR et plus largement sur le système glutamatergique qui pourraient donner des tableaux similaires ou atténués de psychoses auto-immunes. De plus, il a été montré que les récepteurs aux IgG FC γ 3AR, fortement exprimés sur les lymphocytes NK, les macrophages et les neutrophiles sont régulés positivement dans le cerveau de patients SZ présentant un profil pro-inflammatoire (De Picker et al., 2021). Cela nous laisse supposer que ces cellules stimulées par la formation de complexes immuns pourraient à leur tour recruter d'autres cellules immunitaires et libérer des facteurs pro-inflammatoires ce qui aurait pour conséquence de maintenir un haut niveau d'inflammation

dans le cerveau de ces patients. Il serait donc fortement conseillé d'évaluer l'état de la BHE des patients de notre sous-groupe « très inflammé » et de mesurer la présence d'AAs anti-nAChR dans leur LCR puisque au vu de notre rapport de cas, ils peuvent être mesurés dans le LCR humain. Ce sous-groupe de patients pourrait être éligible à une bithérapie incluant un traitement de fond antipsychotique et l'addition d'un traitement immunomodulateur.

Ces dernières années, plusieurs essais cliniques utilisant des traitements anti-inflammatoires déjà existants sur le marché ont été menés chez les patients SZ afin d'évaluer si ces traitements étaient capables d'améliorer les symptômes des patients. Une méta-analyse menée sur 76 articles étudiant les bénéfices d'un traitement par N-acétylcystéine (antioxydant) a mis en évidence que cette molécule antioxydante, impliquée dans la modulation du glutamate, améliorait les symptômes négatifs et la mémoire de travail chez les patients (Yolland et al., 2020). Les inhibiteurs de COX-2 (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont aussi été testés chez des patients SZ et améliorent les symptômes cognitifs (Müller, 2019). Parallèlement, il faut savoir que la prise d'antipsychotiques module l'inflammation (Giridharan et al., 2020), ce qui peut expliquer la grande variabilité dans les études cas-témoins qui ciblent les cytokines (Pillinger et al., 2019).

A ce jour, l'antipsychotique de deuxième ligne le plus efficace dans les SZ résistantes est la clozapine. Ce médicament agit comme un antagoniste non compétitif du récepteur $\alpha 7$ -nAChR et induit une diminution de la libération d'IL-6 dans un modèle de macrophage de souris stimulé avec du LPS. Cet effet anti-inflammatoire peut être empêché si les cellules sont pré-incubées avec l'antagoniste du $\alpha 7$ -nAChR méthylycaconitine (Singhal et al., 2007). Nous pouvons donc suggérer qu'au vu de nos résultats, des AAs ciblant le $\alpha 7$ -nAChR pourraient empêcher la clozapine d'exercer ce rôle de modulateur de l'inflammation. De plus, l'ensemble de ces

résultats confirme que la conformation inactive ou du moins désensibilisé serait la conformation clef permettant la modulation de l'inflammation.

De manière surprenante, un autre sous-groupe d'individus présentant des forts taux d'AAs anti- $\alpha 7$ -nAChR a été mis en évidence par l'algorithme de partitionnement était associés à des cytokines pro-inflammatoires peu étudiées dans le cadre des troubles psychotiques (GM-CSF, IL-7, TNF- β /TNF- α). Le GM-CSF est impliqué dans la différenciation des cellules souches en granulocytes ou macrophages. Ce facteur est également associé à l'activation des lymphocytes T (Lotfi et al., 2019). Des études précliniques ont montré que l'administration de GM-CSF pouvait améliorer certaines maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn et la myasthénie et aggraver les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'encéphalomyélite auto-immune (Bhattacharya et al., 2015). Les propriétés protectrices seraient présentes à de faibles doses. En parallèle, concernant les autres cytokines associées, l'IL-7 est libérée par les cellules stromales et favorise le développement et la survie des lymphocytes T et B. Cette cytokine est l'une des seules à ne pas être produites par les cellules immunitaires. Plusieurs études cas-témoins ont montré qu'elle était augmentée dans le sérum de patients psychotiques. Elle jouerait un rôle majeur dans la survenue des maladies auto-immunes puisqu'elle favorise le maintien des cellules mémoires. Son expression a notamment été associée à la survenue de la sclérose en plaques (SP) et de la maladie de Crohn (Dooms, 2013). Enfin, le TNF- β /TNF- α est une cytokine cytotoxique impliquée dans le développement des tissus lymphoïdes. Elle a été associée à la survenue de plusieurs maladies auto-immunes et inflammatoires digestives mais également à la SZ (Dickerson et al., 2007; Sarhan et al., 2014). Le gène codant pour cette cytokine se trouve sur le locus identifié comme locus de susceptibilité de la SZ (6p21.1-6p21.3). Cette cytokine pléiotropique partage les mêmes récepteurs que le TNF- α . Elle serait un facteur protecteur des infections à *Toxoplasma gondii*

et exercerait également un rôle neuroprotecteur. Dans le LCR son expression est augmentée chez les patients atteints de SP. Dans une étude fonctionnelle, il a été montré que la stimulation de PMBCs provenant de patients SP avec des protéines constituant la myéline (Myelin-Basic protein) régulent positivement la sécrétion de TNF- β /TNF- α (Buhrmann et al., 2013; James Bates et al., 2022). Au vu de cette littérature, nos résultats suggèrent plusieurs pistes à explorer : nous pouvons supposer que ce groupe composé de patients mais également de témoins ferait intervenir des mécanismes de compensation qui viendraient contrebalancer l'effet pro-inflammatoire des AAs - α 7-nAChR. Nous pouvons également supposer au regard de la littérature, de nos résultats in vitro et de la cohorte que les AAs de ces individus pourraient être moins délétères. Dans ce contexte, des études fonctionnelles plus approfondies permettraient d'une part d'étudier l'implication du nAChR lui-même et des AAs dans la modulation du GM-CSF, IL-7 et TNF- β /TNF- α . En parallèle de l'étude de Jézéquel et al. 2017, qui a montré que des AAs anti-NMDAR purifiés du sérum de témoins n'altéraient pas la diffusion du NMDAR contrairement à ceux purifiés du sérum de patients psychotiques, des études comparant les AAs-anti nAChR des patients et des témoins permettraient de disséquer plus en détails la mécanistique associée à ces AAs.

Des études supplémentaires de caractérisation des α 7-nAChR dans les différents types cellulaires permettraient de pallier les problèmes de reproductibilité. En effet, puisqu'il est aujourd'hui établi que des différences de glycosylation peuvent modifier les propriétés physiques du récepteur et que les lignées cellulaires cancéreuses sont connues pour présenter une hyperglycosylation. De plus, comme expliqué précédemment, le gap translationnel induit par le dup α 7 rend une grande partie des données obtenues chez la souris difficilement transposable à l'Homme car il semblerait que ces protéines jouent un rôle majeur dans la régulation du α 7-nAChR. Des études ont notamment montré que le dup α 7 représentent une

cible clef dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) et joue un rôle direct sur la liaison entre le peptide amyloïde bêta (responsable des agrégats retrouvés dans le cerveau des patients MA) et le $\alpha 7$ -nAChR (Szigeti et al., 2020).

A cet égard, le deuxième article présenté dans cette thèse propose de caractériser le fonctionnement du $\alpha 7$ -nAChR des cellules immunitaires en les cultivant ensemble puisque visiblement, chaque type cellulaire ne répond pas à la pharmacologie des nAChR de la même manière. Dans ces travaux, des explorations supplémentaires incluant la mesure des ARNm et des ratio $\alpha 7$ /dup $\alpha 7$ dans les PBMCs des individus testés est à prendre en compte puisque leur ratio est directement impliqué dans la réponse au LPS. En outre, la réponse au LPS peut être modulée par l'hétérogénéité génétique impliquant le CHRNA7/CHRFAM7A.

Ici, nous nous sommes concentrés sur les AAs ciblant le $\alpha 7$ -nAChR puisque de tels AAs avaient déjà été décrits précédemment dans la littérature. Cependant on ne peut exclure l'implication d'autres nAChR dans les phénomènes observés. En effet, les études d'associations pangénomiques ont mis en évidence que deux régions qui codent pour CHRNA2, et le groupe CHRNA5/A3/B4 sont aussi associées à la SZ (Demontis et al., 2019). En collaboration avec l'équipe de Marios Zouridakis (Institut Pasteur de Athènes) qui a développé une technique permettant la production d'ECD de différents nAChR, nous avons obtenus des résultats préliminaires montrant que des AAs anti- $\alpha 2$ -nAChR peuvent être également mesurés dans les sérums humains de notre cohorte. Des études complémentaires sont poursuivies pour évaluer la présence d'AAs anti- $\alpha 5$ -nAChR, anti- $\alpha 4$ -nAChR et anti- $\beta 2$ -nAChR dans le sérum humain ainsi que leur lien avec les symptômes cliniques et l'inflammation. De plus, concernant les lymphocytes, en plus du $\alpha 7$ -AChR, il a été montré que d'autres hétéropentamères formés par les sous-unités $\alpha 9$ et $\alpha 10$ sont présents à la surface des cellules. Ces récepteurs devenus des

nouvelles cibles de traitements des maladies inflammatoires de l'intestin et de la douleur. Récemment, l'équipe de McIntosh et al., a mis en évidence que la conotoxine RglA spécifique des récepteurs $\alpha 9$ -nAChR présentait des propriétés analgésiques et diminuait la libération de TNF- α dans un modèle murin d'inflammation intestinale. Etant donné que le $\alpha 9$ -nAChR et le $\alpha 7$ -nAChR sont tous deux sensibles à α -bgtx, il est possible que les effets anti-inflammatoires dus à l'application de nicotine ou de choline retrouvées dans les modèles ne soient pas le résultat de la seule stimulation des $\alpha 7$ -nAChR mais impliqueraient les $\alpha 9$ -nAChR et/ou $\alpha 9/\alpha 10$ -nAChR (McIntosh et al., 2009). Dans ce contexte, nous avons démarré une nouvelle série d'ELISA mesurant la présence d'AAs anti- $\alpha 9$ dans notre cohorte. Cependant nous sommes limités par le fait que sur le marché nous n'avons pas encore trouvé d'anticorps monoclonal spécifiques du $\alpha 9$ -nAChR nous permettant de valider la technique.

Enfin, il serait très intéressant de poursuivre ces études de stratification de manière longitudinale afin de pouvoir caractériser la trajectoire des patients présentant des AAs sur les plans clinique et biologiques. Nous avons commencé à mesurer les AAs anti $\alpha 7$ -nAChR dans le sérum de patients le jour de l'heure sortie d'hospitalisation (N=125) afin d'évaluer une possible oscillation des taux d'AAs entre le déclenchement de l'épisode aigu et la rémission. Nous n'avons pour le moment pas trouvé de différences significatives entre l'entrée et la sortie, ce qui signifie que les taux d'AAs anti $\alpha 7$ -nAChR sont relativement stables dans le temps (Figure 2, Annexes). Cependant il serait nécessaire d'explorer cette question en contrôlant également les profils cytokiniques à l'entrée et à la sortie, ainsi que les symptômes cliniques. Cela permettrait d'explorer un possible lien entre des symptômes résiduels et la présence à bas bruit d'un syndrome inflammatoire dû aux AAs anti $\alpha 7$ -nAChR. Cela nous permettrait également d'étudier l'impact des traitements sur les taux d'AAs. Il serait d'ailleurs pertinent de reproduire ces analyses sur des patients présentant un premier épisode.

De plus, de manière plus large, l'ensemble de nos résultats suggèrent que des études supplémentaires mesurant la présence d'AAs anti- $\alpha 7$ -nAChR et les cytokines pro-inflammatoires dans le sérum et le LCR de patient atteints d'encéphalites auto-immunes serait pertinent. En effet, certains patients présentant des tableaux cliniques typiques d'une encéphalite limbique ne sont pas forcément positifs à un AA particulier mesuré par les kits utilisés à l'hôpital. Il se pourrait que certains patients présentent des AAs anti-nAChR dans le LCR qui ne sont pas mesurés en routine à l'heure actuelle. Dans ce manuscrit, j'ai présenté le cas clinique d'un patient présentant un double diagnostic de SZ et d'autisme ainsi qu'une double séropositivité $\alpha 7$ -nAChR et NMDAR. Nos résultats montrent que le LCR du patient ne présentait pas d'AAs anti NMDAR mais une réactivité au $\alpha 7$ -nAChR. Des explorations plus approfondies utilisant dans un premier temps des banques de LCR permettraient de confirmer la présence de ces AAs dans le LCR humain.

Aujourd'hui la caractérisation fonctionnelle des AAs « anti-cerveau » a fortement évolué sur le plan technologique. Des techniques de neuro-imagerie moléculaire (suivi de particule unique) permettant d'étudier la diffusion des protéines dans l'espace synaptique mais également grâce au clonage de lymphocytes B de patients atteints d'encéphalite, il est aujourd'hui possible d'étudier la pathogénicité d'un AA spécifique d'un épitope particulier. C'est dans ce contexte que nous avons démarré une caractérisation approfondie d'AAs monoclonaux obtenus à partir du LCR de patient atteint d'encéphalites grâce à une collaboration avec Jacob Kreye et Harald Prüss (Universitätsmedizin Berlin) qui ont mis au point une technologie permettant la production d'anticorps monoclonaux de patients atteints d'encéphalites (Duong & Prüss, 2022). Des données préliminaires montrent que certains des AAs sont capables de se lier au $\alpha 7$ -nAChR exprimés sur des cellules CHO et que ces mêmes AAs réagissent avec des antigènes cérébraux dont la caractérisation est encore à explorer (Figure

3, Annexes). L'utilisation de ces AAs permettra par conséquent une dissection plus fine des mécanismes pathogéniques des AAs en palliant les limites de la polyclonalité. Il serait intéressant par la suite d'étendre l'utilisation de ce type de technologie aux AAs de patients psychotiques.

En conclusion, ce travail de thèse a questionné l'implication de l'auto-immunité anti- α 7-nAChR comme facteur aggravant de l'inflammation chez les patients psychotiques mais cette fois-ci les AAs ciblent un récepteur neuronal impliqué dans les troubles psychotiques et non-neuronal impliqué dans la régulation de l'inflammation. Nous pouvons donc dire que nous avons décortiqué un sous-groupe de psychose auto-immune à AAs anti- α 7-nAChR. Les travaux menés dans la continuité de ceux-ci permettront peut-être de caractériser d'un point de vue clinique et fonctionnel différents profils de psychoses auto-immune à AAs anti-nAChR mettant en évidence que certains patients psychotiques pourraient en fait souffrir d'une « myasthénie du cerveau ».

Références de la discussion

- Bhattacharya, P., Thirupathi, M., Elshabrawy, H. A., Alharshawi, K., Kumar, P., & Prabhakar, B. S. (2015). GM-CSF : An Immune Modulatory Cytokine that can Suppress Autoimmunity. *Cytokine, 75*(2), 261-271. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.030>
- Buhrmann, C., Shayan, P., Aggarwal, B. B., & Shakibaei, M. (2013). Evidence that TNF- β (lymphotoxin α) can activate the inflammatory environment in human chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy, 15*(6), R202. <https://doi.org/10.1186/ar4393>
- De Picker, L. J., Victoriano, G. M., Richards, R., Gorvett, A. J., Lyons, S., Buckland, G. R., Tofani, T., Norman, J. L., Chatelet, D. S., Nicoll, J. A. R., & Boche, D. (2021). Immune environment of the brain in schizophrenia and during the psychotic episode : A human post-mortem study. *Brain, Behavior, and Immunity, 97*, 319-327. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.017>
- Demontis, D., Rajagopal, V. M., Thorgeirsson, T. E., Als, T. D., Grove, J., Leppälä, K., Gudbjartsson, D. F., Pallesen, J., Hjorthøj, C., Reginsson, G. W., Tyrfingsson, T., Runarsdottir, V., Qvist, P., Christensen, J. H., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Huckins, L. M., Stahl, E. A., Timmermann, A., ... Børglum, A. D. (2019). Genome-wide association study implicates CHRNA2 in cannabis use disorder. *Nature Neuroscience, 22*(7), 1066-1074. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0416-1>
- Dickerson, F., Boronow, J., Stallings, C., Origoni, A., & Yolken, R. (2007). The lymphotoxin Cys13Arg polymorphism and cognitive functioning in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 89*(1), 173-176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.015>
- Dooms, H. (2013). Interleukin-7 : Fuel for the autoimmune attack. *Journal of Autoimmunity, 45*, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.06.007>

- Duong, S. L., & Prüss, H. (2022). Molecular disease mechanisms of human antineuronal monoclonal autoantibodies. *Trends in Molecular Medicine*, S1471-4914(22)00259-3. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.09.011>
- Eaton, W. W., Pedersen, M. G., Nielsen, P. R., & Mortensen, P. B. (2010). Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar disorders*, 12(6), 638-646. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x>
- Endres, D., von Zedtwitz, K., Matteit, I., Bünger, I., Foverskov-Rasmussen, H., Runge, K., Feige, B., Schlump, A., Maier, S., Nickel, K., Berger, B., Schiele, M. A., Cunningham, J. L., Domschke, K., Prüss, H., & Tebartz van Elst, L. (2022). Spectrum of Novel Anti–Central Nervous System Autoantibodies in the Cerebrospinal Fluid of 119 Patients With Schizophreniform and Affective Disorders. *Biological Psychiatry*, 92(4), 261-274. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.02.010>
- Giridharan, V. V., Scaini, G., Colpo, G. D., Doifode, T., Pinjari, O. F., Teixeira, A. L., Petronilho, F., Macêdo, D., Quevedo, J., & Barichello, T. (2020). Clozapine Prevents Poly (I:C) Induced Inflammation by Modulating NLRP3 Pathway in Microglial Cells. *Cells*, 9(3), E577. <https://doi.org/10.3390/cells9030577>
- Hajiasgharzadeh, K., Somi, M. H., Sadigh-Eteghad, S., Mokhtarzadeh, A., Shanehbandi, D., Mansoori, B., Mohammadi, A., Doustvandi, M. A., & Baradaran, B. (2020). The dual role of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in inflammation-associated gastrointestinal cancers. *Heliyon*, 6(3), e03611. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03611>
- James Bates, R. E., Browne, E., Schalks, R., Jacobs, H., Tan, L., Parekh, P., Magliozzi, R., Calabrese, M., Mazarakis, N. D., & Reynolds, R. (2022). Lymphotoxin-alpha expression in the meninges causes lymphoid tissue formation and neurodegeneration. *Brain: A Journal of Neurology*, awac232. <https://doi.org/10.1093/brain/awac232>

- Leopardi, V., Chang, Y.-M., Pham, A., Luo, J., & Garden, O. A. (2021). A Systematic Review of the Potential Implication of Infectious Agents in Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology*, *12*, 618021. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.618021>
- Lin, H., Hsu, F.-C., Baumann, B. H., Coulter, D. A., & Lynch, D. R. (2014). Cortical synaptic NMDA receptor deficits in $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor gene deletion models: Implications for neuropsychiatric diseases. *Neurobiology of Disease*, *63*, 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.021>
- Lotfi, N., Thome, R., Rezaei, N., Zhang, G.-X., Rezaei, A., Rostami, A., & Esmaeil, N. (2019). Roles of GM-CSF in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: An Update. *Frontiers in Immunology*, *10*, 1265. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01265>
- Marrero, M. B., Bencherif, M., Lippiello, P. M., & Lucas, R. (2011). Application of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists in Inflammatory Diseases: An Overview. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, *28*(2), 413. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0283-7>
- McIntosh, J. M., Absalom, N., Chebib, M., Elgoyhen, A. B., & Vincler, M. (2009). Alpha9 nicotinic acetylcholine receptors and the treatment of pain. *Biochemical Pharmacology*, *78*(7), 693-702. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.05.020>
- Müller, N. (2019). COX-2 Inhibitors, Aspirin, and Other Potential Anti-Inflammatory Treatments for Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 375. <https://doi.org/10.3389/fpsyty.2019.00375>
- Pape, K., Tamouza, R., Leboyer, M., & Zipp, F. (2019). Immunoneuropsychiatry—Novel perspectives on brain disorders. *Nature Reviews. Neurology*, *15*(6), 317-328. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0174-4>

- Pillinger, T., Osimo, E. F., Brugger, S., Mondelli, V., McCutcheon, R. A., & Howes, O. D. (2019). A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis. *Schizophrenia Bulletin*, *45*(5), 1120-1133. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby160>
- Pl, S., T, D., Db, D., & Mb, O. (1989). Molecular mimicry and myasthenia gravis. An autoantigenic site of the acetylcholine receptor alpha-subunit that has biologic activity and reacts immunochemically with herpes simplex virus. *The Journal of Clinical Investigation*, *84*(4). <https://doi.org/10.1172/JCI114282>
- Powell, A. M., & Black, M. M. (2001). Epitope spreading : Protection from pathogens, but propagation of autoimmunity? *Clinical and Experimental Dermatology*, *26*(5), 427-433. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2001.00852.x>
- Pu, W., Su, Z., Wazir, J., Zhao, C., Wei, L., Wang, R., Chen, Q., Zheng, S., Zhang, S., & Wang, H. (2022). Protective effect of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor activation on experimental colitis and its mechanism. *Molecular Medicine*, *28*(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00532-2>
- Sarhan, D., Palma, M., Mao, Y., Adamson, L., Kiessling, R., Mellstedt, H., Österborg, A., & Lundqvist, A. (2014). Regulation of Natural Killer Cell Responses By Dendritic Cells Via Lymphotoxin-Alpha, Interleukin-12, and Tumor Growth Factor-Beta. *Blood*, *124*(21), 4140. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.4140.4140>
- Sfriso, P., Ghirardello, A., Botsios, C., Tonon, M., Zen, M., Bassi, N., Bassetto, F., & Doria, A. (2010). Infections and autoimmunity : The multifaceted relationship. *Journal of Leukocyte Biology*, *87*(3), 385-395. <https://doi.org/10.1189/jlb.0709517>

- Singhal, S. K., Zhang, L., Morales, M., & Oz, M. (2007). Antipsychotic clozapine inhibits the function of alpha7-nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, *52*(2), 387-394. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.08.023>
- Stone, T. W. (2021). Relationships and Interactions between Ionotropic Glutamate Receptors and Nicotinic Receptors in the CNS. *Neuroscience*, *468*, 321-365. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.06.007>
- Szigeti, K., Ihnatovych, I., Birkaya, B., Chen, Z., Ouf, A., Indurthi, D. C., Bard, J. E., Kann, J., Adams, A., Chaves, L., Sule, N., Reisch, J. S., Pavlik, V., Benedict, R. H. B., Auerbach, A., & Wilding, G. (2020). CHRFA7A : A human specific fusion gene, accounts for the translational gap for cholinergic strategies in Alzheimer's disease. *EBioMedicine*, *59*. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102892>
- Yang, Y., Paspalas, C. D., Jin, L. E., Picciotto, M. R., Arnsten, A. F. T., & Wang, M. (2013). Nicotinic $\alpha 7$ receptors enhance NMDA cognitive circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(29), 12078-12083. <https://doi.org/10.1073/pnas.1307849110>
- Yolland, C. O., Hanratty, D., Neill, E., Rossell, S. L., Berk, M., Dean, O. M., Castle, D. J., Tan, E. J., Phillipou, A., Harris, A. W., Barreiros, A. R., Hansen, A., & Siskind, D. (2020). Meta-analysis of randomised controlled trials with N-acetylcysteine in the treatment of schizophrenia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *54*(5), 453-466. <https://doi.org/10.1177/0004867419893439>
- Zhao, Z.-S., Granucci, F., Yeh, L., Schaffer, P. A., & Cantor, H. (1998). Molecular Mimicry by Herpes Simplex Virus-Type 1 : Autoimmune Disease After Viral Infection. *Science*, *279*(5355), 1344-1347. <https://doi.org/10.1126/science.279.5355.1344>

IV. Annexes

Figures et Tables

A. Figures supplémentaires

Figure 1 : Mesure des AAs anti- $\alpha 2$ -nAChR dans une partie de la cohorte I-GIVE (Hôpitaux Henri Mondor, Créteil) (A) Validation de la technique d'ELISA avec ECD $\alpha 2$ -nAChR (B) comparaison des densités optiques normalisées entre la population de patients psychotiques et les témoins (C) corrélation entre les taux d'AAs $\alpha 2$ -nAChR et AAs anti- $\alpha 7$ -nAChR

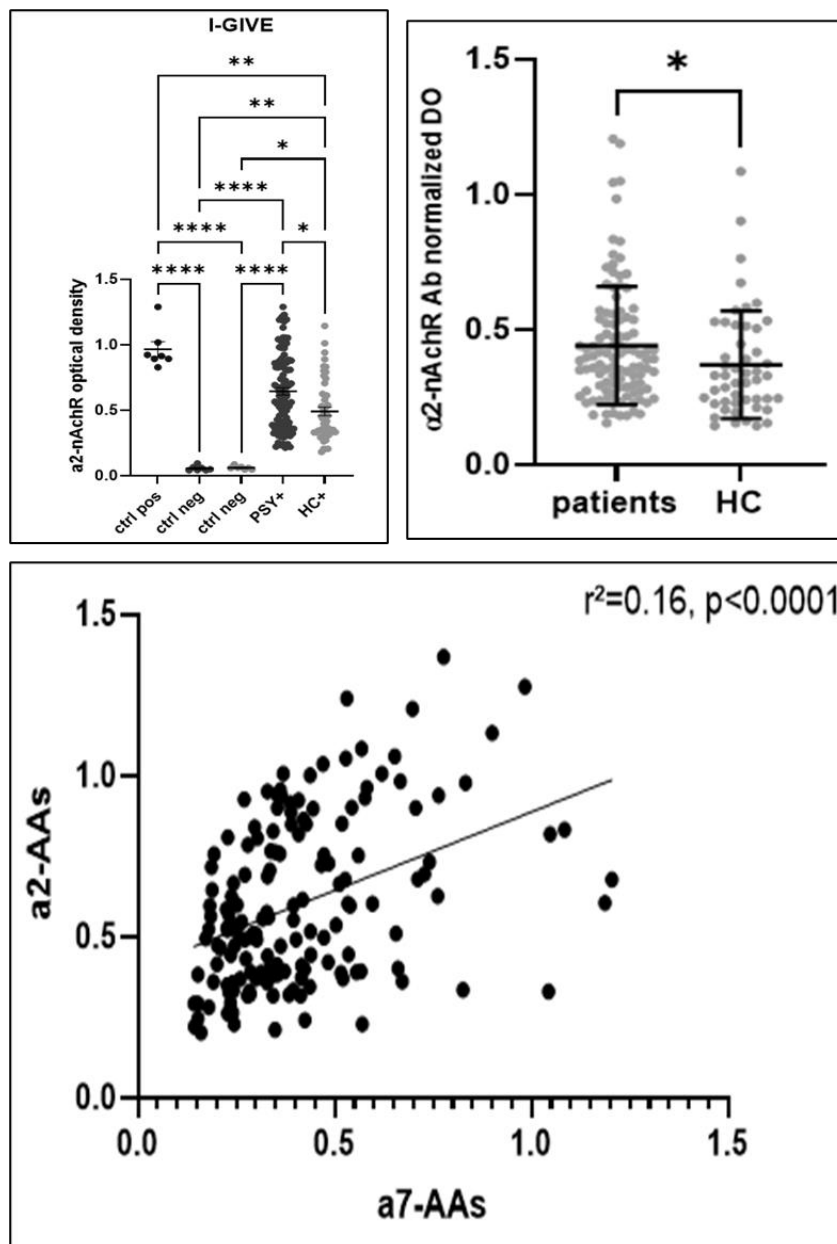


Figure 2 : Fluctuation des taux d'AAs anti- $\alpha 7$ -nAChR à l'entrée et à la sortie de l'hôpital chez 125 patients en fonction de leur sous-groupe d'appartenance donné par l'algorithme de partitionnement

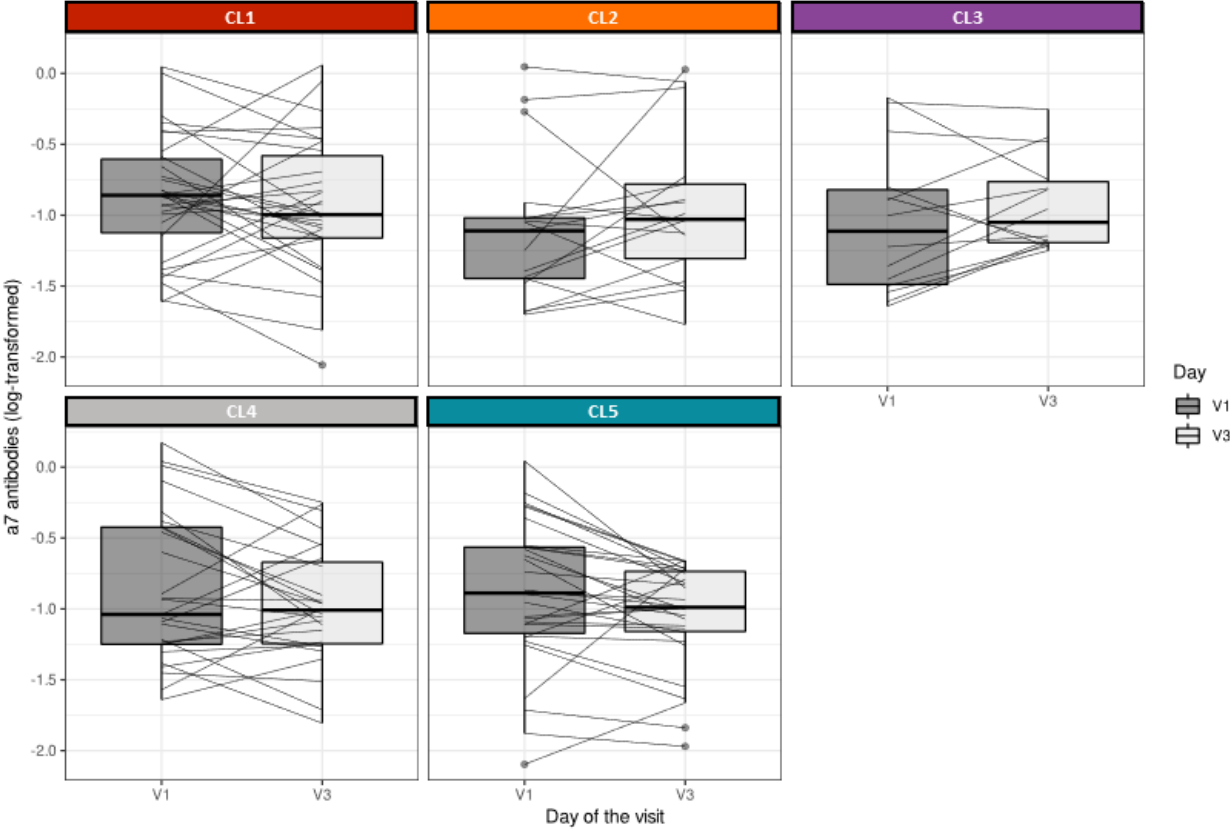
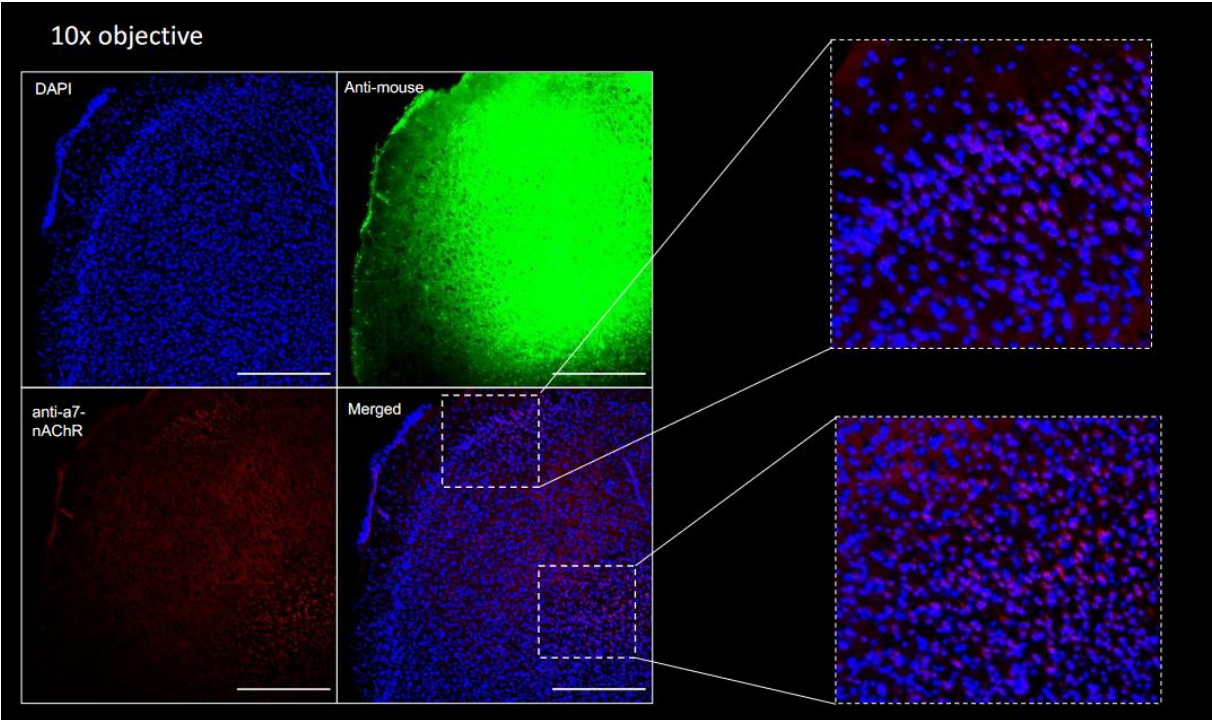


Figure 3 : Exemple de pattern de liaison d'un anticorps monoclonal commercial ciblant le $\alpha 7$ -nAChR (MA531691, Thermofischer Scientific) injecté dans le PFC et l'HPC de souris C57/bl6j



Tables supplémentaires

Table 1 : Critères diagnostic de la schizophrénie selon le DSM5

1. Présence d'au moins un de ces symptômes pendant plus d'un mois :

- Idées délirantes
- Hallucinations
- Discours désorganisé

Auxquels peuvent s'ajouter un comportement désorganisé, une catatonie ou des symptômes négatifs.

2. Présence d'altérations dans le fonctionnement (difficultés à maintenir une activité professionnelle, des relations interpersonnelles et/ou une hygiène personnelle) durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble signant une rupture avec l'état antérieur.

3. Signes continus du trouble persistent pendant au moins 6 mois

4. Trouble schizo-affectif, dépressif ou bipolaire exclu car le patient n'a pas présenté ou a présenté sur une trop courte période des épisodes dépressifs ou maniaque

5. Le trouble n'est pas la conséquence d'un abus de substance

Table 2: Critères diagnostic d'un TSAF selon le DSM5

A. Période ininterrompue de maladie pendant laquelle sont présents à la fois un épisode thymique caractérisé (dépressif ou maniaque) et le critère A de schizophrénie. N.B. : En cas d'épisode dépressif caractérisé, le critère A1 (humeur dépressive) doit être présent.

B. Idées délirantes ou hallucinations pendant au moins 2 semaines sur toute la durée de la maladie, en dehors d'un épisode thymique caractérisé (dépressif ou maniaque).

C. Les symptômes qui répondent aux critères d'un épisode thymique caractérisé sont présents pendant la majeure partie de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

D. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. une substance donnant lieu à un abus, un médicament) ou à une autre affection médicale.

Table 3 : Critères diagnostiques d'un TB selon le DSM-5

Trouble bipolaire de type I :

Les critères (A à D de la partie épisode maniaque) ont été respectés pour au moins un épisode maniaque

L'occurrence d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

L'épisode maniaque peut avoir été précédé et suivi par un épisode hypomaniaque ou par un épisode dépressif caractérisé.

Trouble bipolaire de type II

Les critères (A à F) ont été respectés pour au moins un épisode hypomaniaque et pour au moins un épisode dépressif.

Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.

L'occurrence d'un épisode hypomaniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

Les symptômes de dépression ou le caractère imprévisible provoqué par l'alternance fréquente des périodes de dépression et des périodes d'hypomanie entraînent une détresse cliniquement significative ou une détérioration des activités sociales, du fonctionnement professionnel, ou dans d'autres domaines importants de fonctionnement.

Critères diagnostiques d'un épisode maniaque

A. Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.

B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable). • Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur. • Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil). • Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment. • Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent. • Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants). • Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice. • Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables). • Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou d'une affection médicale généralisée (hyperthyroïdie).

Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque

A. Un épisode hypomaniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours. B. Durant la période de trouble de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité au moins 3 des symptômes suivants ont persisté, constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à un degré significatif. • Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur. • Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil). • Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment. • Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent. • Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants). • Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice. • Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

L'épisode est associé sans équivoque à un fonctionnement qui est inhabituel chez l'individu quand il n'est pas symptomatique.

La perturbation de l'humeur et le changement du fonctionnement sont perceptibles par autrui.

C. La perturbation de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques l'épisode est par définition considéré comme maniaque.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament).

Les critères A à F constituent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale. 1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Eventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent. 2) Diminution marquée du plaisir

pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres). 3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue. 4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours. 5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur). 6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours. 7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade). 8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres). 9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale. NB : Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif majeur (ou épisode dépressif caractérisé). Les épisodes dépressifs majeurs sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I. NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévère) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une

insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte

Table 4 : Caractéristiques des patients et des témoins dont les sérums ont été utilisés pour le dosage des AAs anti- α 2-nAChR.

	Psy (107)	HC (49)	Wilcox_test or khi ² /P- value	Adjusted
Age (median/IQR)	37.5 (26.2-47.6)	31 (23-38)	Z=-2.5239, P=0.011	-
Sex%	42.9% F	61.2% F	Khi ² =4.473,p= 0.04	-
Diagnoses (%SZ)	69.16%BD 30.84% SZ	-		
Illness duration (median years/IQR)	9.05 (1.92-19.59)	-		
a2 AAs nDO (median/IQR)	0.6 (0.4-0.8)	0.48 (0.36- 0.7)	Z=-2.2966, p=0.022	P=0.1 *Age p=0.03

